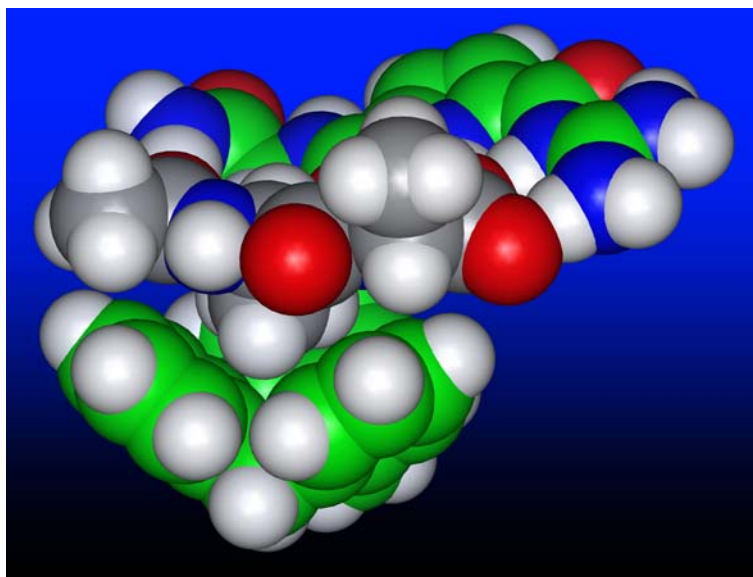


# EIN KÜNSTLICHER REZEPTOR FÜR DAS DIPEPTID *D*-ALANIN-*D*-ALANIN :

## KONZEPTION, SYNTHESE UND PHYSIKALISCH-ORGANISCHE CHARAKTERISIERUNG



### Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt

von Diplom-Chemiker

**Wolfgang Wienand**

aus Köln

Köln, im Juli 2002

Das Umschlagbild zeigt den berechneten Komplex aus dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten künstlichen Peptidrezeptor und seinem Substrat *N*-Acetyl-*D*-Alanin-*D*-Alanin (grau).

**EIN KÜNSTLICHER REZEPTOR FÜR DAS  
DIPEPTID *D*-ALANIN-*D*-ALANIN :**

**KONZEPTION, SYNTHESE UND  
PHYSIKALISCH-ORGANISCHE CHARAKTERISIERUNG**

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt

von Diplom-Chemiker

**Wolfgang Wienand**

aus Köln

Köln, im Juli 2002

Die vorliegende Dissertation wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Carsten Schmuck und Prof. Dr. Albrecht Berkessel am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln im Zeitraum von April 1999 bis Juli 2002 angefertigt.

Gutachter: Prof. Dr. Carsten Schmuck  
Prof. Dr. Albrecht Berkessel

Mündliche Prüfung: 4. November 2002

## DANK

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Betreuer Prof. Dr. Carsten Schmuck für die Möglichkeit, auf dem faszinierenden Gebiet der bioorganischen Chemie arbeiten zu können. Sein stetes Interesse und seine fachliche sowie persönliche Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Prof. Dr. Albrecht Berkessel danke ich für die freundliche und großzügige Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie seine Hilfsbereitschaft auch in fachlichen Fragen.

Besonders danken möchte ich ferner meinen Laborkollegen Lars Geiger, Martin Heil, Michael Schwegmann, Christoph Sklorz und Marc Andreae für die gute Zusammenarbeit und angenehme Arbeitsatmosphäre. Ebenso danke ich allen anderen Mitgliedern des Arbeitskreises von Prof. Berkessel für deren Hilfsbereitschaft und das gute Miteinander innerhalb der Gruppe. Bei der Erstellung des Titelbildes war Christoph Koch behilflich.

Für die Durchführung analytischer Messungen und die Unterstützung bei deren Auswertung danke ich Herrn Dr. Hans Schmickler, Ingrid Hoven und Kathrin König (NMR), Dr. Johann Lex (X-Ray), Dr. Mathias Schäfer, Michael Neihs und Diana Uría Fernández (MS) und Christof Schmitz (EA, IR). Hervorzuheben sind hier die Herren Schmickler, Lex und Schäfer, die wichtige Beiträge zu dieser Arbeit geleistet haben.

Frau Inge Junkes, Frau Monika Boyo, Frau Ingrid Vongerichten, Frau Susanne Geuer und Herrn Dr. Wolfgang Klug sei für die Hilfe bei allen organisatorischen und verwaltungstechnischen Angelegenheiten gedankt. Herrn Klug bin ich zudem wegen seiner steten Bereitschaft zur fachlichen Diskussion und seine konstruktiven Ratschläge zu Dank verpflichtet. Meister Herbert Hartmann sowie Karl-Heinz Schäfer und Peter Küpper waren nie um Lösungen technischer Probleme oder sonstige praktische Hilfestellungen verlegen.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Studienstiftung des deutschen Volkes* danke ich für die ideelle und finanzielle Unterstützung meiner Promotion.

Für die kritische Durchsicht und Diskussion des Manuskripts möchte ich mich bei Carin Reuter, Lars Geiger und Benjamin Grosch bedanken.

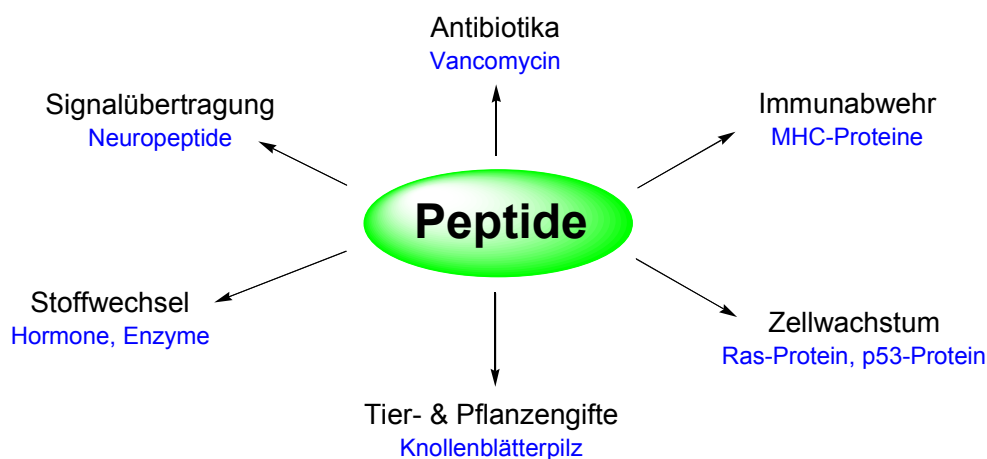
Köln, im Juli 2002

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zielsetzung und Konzeption:</b> <i>Rationale Entwicklung, Synthese und Charakterisierung eines künstlichen Rezeptors für das Dipeptid D-Alanin-D-Alanin</i>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeiner theoretischer Teil</b>	<b>14</b>
3.1	Bindungsmotive für Carboxylate	14
3.1.1	Stand der Forschung	14
3.1.2	Guanidiniumcarbonylpyrrole als Bindungsmotive für Carboxylate: Rationale Entwicklung und Synthese	15
3.1.3	Bindungseigenschaften der Guanidiniumcarbonylpyrrole	18
3.2	Selbstorganisierende Systeme	28
3.2.1	Stand der Forschung	28
3.2.2	Selbstorganisation auf Basis der Guanidiniumcarbonylpyrrol-Carboxylat- Wechselwirkung	32
3.3	Künstliche Rezeptoren für Aminosäuren und Peptide	36
3.3.1	Stand der Forschung	37
3.3.2	Peptidrezeptoren auf Basis von Guanidiniumcarbonylpyrrolen	42
<b>4</b>	<b>Spezieller theoretischer Teil</b>	<b>45</b>
4.1	Physikalisch-organische Untersuchungen zum Guanidiniumcarbonylpyrrol- Bindungsmotiv und verwandten Systemen	45
4.1.1	Versuche zur Synthese einer 3,4-Dihydroxy-substituierten Pyrroldicarbon- säure mit orthogonalen Ester-Funktionalitäten	49
4.1.2	Synthese einer 3,4-Bisbromomethyl-substituierten Pyrroldicarbonsäure mit orthogonalen Ester-Funktionalitäten	56
4.1.3	Synthese eines neutralen Zwitterion-Analogons: eine lipophile Amido- pyridinpyrrolcarbonsäure	61
4.1.4	Synthese eines wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat- Zwitterions	68
4.1.5	Thermodynamische Untersuchungen zur Dimerisierung der neutralen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure und des zwitterionischen Guanidinium- carbonylpyrrolcarboxylats	75

4.2	Synthese der nicht-natürlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin	98
4.2.1	Synthese monosubstituierter Cyclotribenzylene	104
4.2.2	Untersuchungen zur Struktur, Konformation und Chiralität monosubstituierter Cyclotribenzylene	114
4.2.3	Kupplung des Iodcyclotribenzylens zur nicht-natürlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin	120
4.3	Synthese des Peptidrezeptors	124
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	130
<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	137
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	143
7.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	143
7.2	Analytische Methoden	144
7.3	Synthese der Guanidiniumcarbonylpyrrole und verwandter Systeme	148
7.4	Synthese der Cyclotribenzylene	173
7.5	Synthese der nicht-natürlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin und des Peptidrezeptors	193
7.6	Daten zu den Bindungsstudien	203
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	205
8.1	Literaturverzeichnis	205
8.2	Abkürzungsverzeichnis	212
8.3	Kurzzusammenfassung und Abstract	213
8.4	Lebenslauf und Erklärung	215

# 1 Einleitung

Wichtige biologische Prozesse wie die Signalübertragung, die Immunabwehr oder die Regulation des Stoffwechsels basieren auf dem in der Natur allgemeinen Prinzip der „molekularen Erkennung“ bioaktiver Substrate wie der Hormone oder der Cytostatika durch ihre jeweiligen natürlichen Rezeptorsysteme. Diese besitzen in der Regel einen komplexen und dem jeweiligen Substrat genau angepassten, sterisch und elektrostatisch komplementären Aufbau, der allein auf Basis schwacher Wechselwirkungen zu sehr stabilen Rezeptor-Substrat-Komplexen führt. Bei vielen dieser bioaktiven Substanzen handelt es sich um kleine Oligopeptide (Angiotensin, Bradykinin, Vasopressin u. a.), die auf Grund ihrer chemischen Struktur auf vielfältige Weise mit den zugehörigen Rezeptormolekülen in Bindungswechselwirkung treten können (Abbildung 1).<sup>[1]</sup>

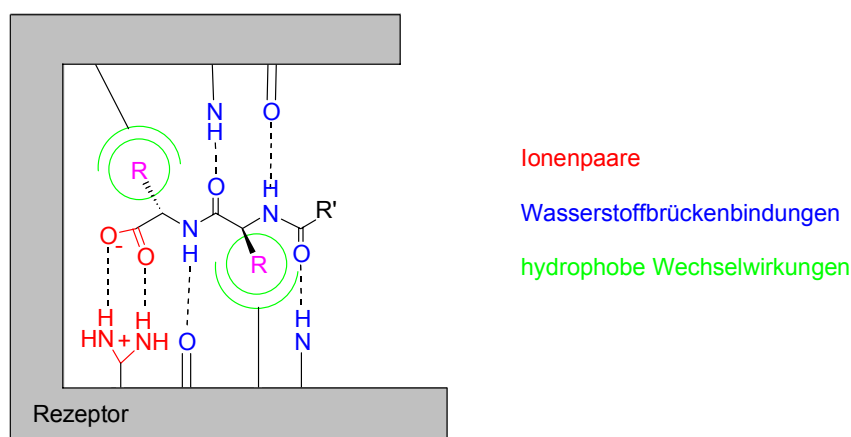


**Abb. 1:** Die molekulare Erkennung von Peptiden spielt bei einer Vielzahl biologischer Prozesse eine entscheidende Rolle.

Synthetische Rezeptormoleküle,<sup>[2-4]</sup> die für die Komplexierung solcher kleinen peptidischen Substrate maßgeschneidert sind, sollten deren biologische Wirkung beeinflussen können, wodurch ihnen und den Prinzipien ihres Aufbaus eine allgemeine Bedeutung für das Studium der entsprechenden zellulären Prozesse wie auch für die Entwicklung neuartiger medizinischer Therapieansätze zukommen würde.<sup>[5-9]</sup> Entsprechend einer solchen aus der Biologie und Biochemie abgeleiteten Zielsetzung wird dieses Forschungsgebiet als bioorganische oder biomimetische Chemie bezeichnet.<sup>[10, 11]</sup>



Die gezielte Entwicklung bioorganischer Rezeptoren mit geeigneten Bindungsstellen für kleine Peptide ist bis heute nur in wenigen Fällen gelungen. Eine Ursache hierfür ist die hohe konformative Flexibilität von Peptiden.<sup>[12, 13]</sup> Sind mehr als zwei Aminosäuren miteinander verknüpft, werden Voraussagen zur bevorzugten Konformation des Peptids in Lösung schwierig. Die äußere Form ist aber ein entscheidender Faktor für die Passgenauigkeit jedweder Bindungstasche („Schlüssel-Schloss-Prinzip“, „induced-fit-Theorie“).<sup>[2, 14-18]</sup> Neben diesen nur ungenauen Vorstellungen zur tatsächlichen Konformation peptidischer Substrate in Lösung sind auch die für molekulare Erkennungsprozesse maßgeblichen nicht-kovalenten Wechselwirkungen wie Salzbrücken, Wasserstoffbrücken oder hydrophoben Effekte noch unzureichend aufgeklärt.<sup>[19-24]</sup> Zwar besitzen Peptide auf Grund ihrer chemischen Struktur - Rückgrat mit Amid-Bindungen sowie geladene, polare und unpolare Aminosäure-Seitenketten - eine Vielzahl potentieller Bindungsstellen zur Ausbildung nicht-kovalenter Wechselwirkungen (Abbildung 2). So können Salzbrücken zu ionischen Gruppen in den Aminosäure-Seitenketten (Arginin, Lysin, Asparaginsäure u. a.) oder an den Enden des Peptids den Komplex ebenso wie hydrophobe Wechselwirkungen mit unpolaren Seitenketten (Phenylalanin, Valin, Leucin u. a.) stabilisieren.

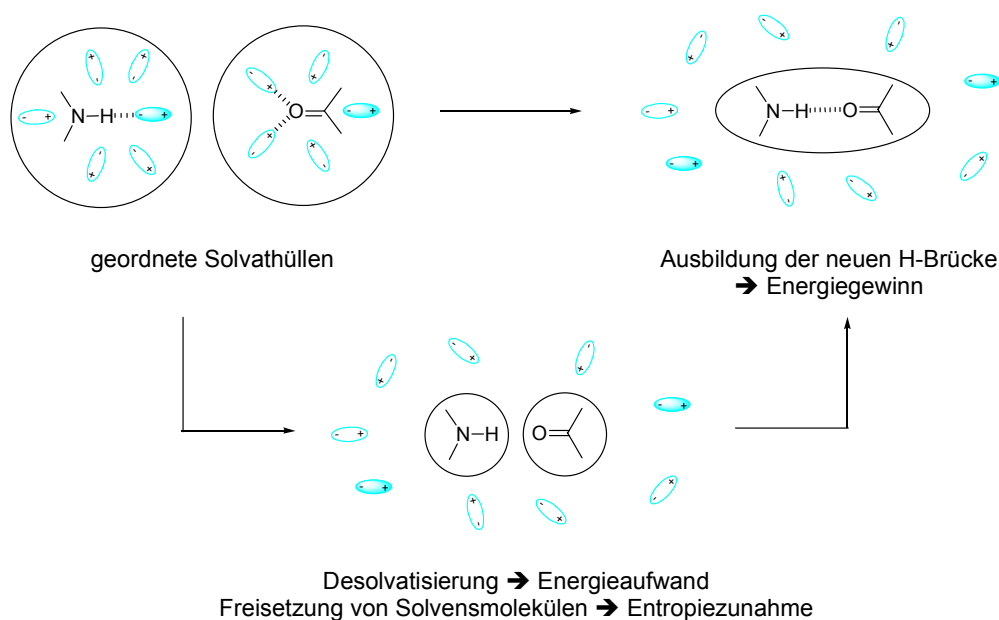


**Abb. 2:** Schematische Darstellung eines Peptidrezeptors mit den unterschiedlichen für eine effiziente Bindung nutzbaren nicht-kovalenten Wechselwirkungen.

Eine genauere Kenntnis, welchen Beitrag eine einzelne schwache Wechselwirkung zur Gesamtbindungsenergie eines Rezeptor-Substrat-Komplexes leistet, also eine Art quantifizierter supramolekularer „Struktur-Wirkungsbeziehung“ als Leitlinie für die rationale Entwicklung bioorganischer Rezeptoren, existiert jedoch noch nicht. Ohne eine solche konkrete

Vorstellung, wie sich zwei Moleküle auf molekularer Ebene erkennen und selektiv und effizient miteinander in Wechselwirkung treten, lassen sich künstliche Rezeptoren jedoch nur zufällig realisieren. Bisher wurde dabei stets versucht, durch Kumulierung möglichst vieler im Einzelnen schwacher Wechselwirkungen in einem Rezeptor-Substrat-Komplex eine starke Bindung zu erreichen.<sup>[4]</sup> Systematische Studien an kleinen synthetischen Modellsystemen, in denen beispielsweise einzelne Bindungsstellen gezielt „ein- und ausgeschaltet“ werden, können hier Abhilfe leisten und die Aufklärung der Beiträge einzelner Bindungswechselwirkungen ermöglichen. Erkenntnisse, die man an solchen Minimalmodellen gewonnen hat, würden dann wieder zum besseren Verständnis der komplexeren natürlichen Vorbilder beitragen und die Entwicklung wirksamer künstlicher Rezeptormoleküle ermöglichen.

Verschiedene Studien zur molekularen Erkennung haben gezeigt, dass gerade in den für biologische Systeme relevanten wässrigen Lösungsmitteln die im Bereich der supramolekularen Chemie und der Bioorganik häufig genutzten Wasserstoffbrücken alleine nicht für eine effiziente Bindung ausreichen. Denn deren Bindungsstärke nimmt mit steigender Polarität der umgebenden Lösungsmittelmoleküle dramatisch ab.<sup>[25, 26]</sup>



**Abb. 3:** Einfluss von Wasser als Lösungsmittel auf die Stärke von Wasserstoffbrücken.

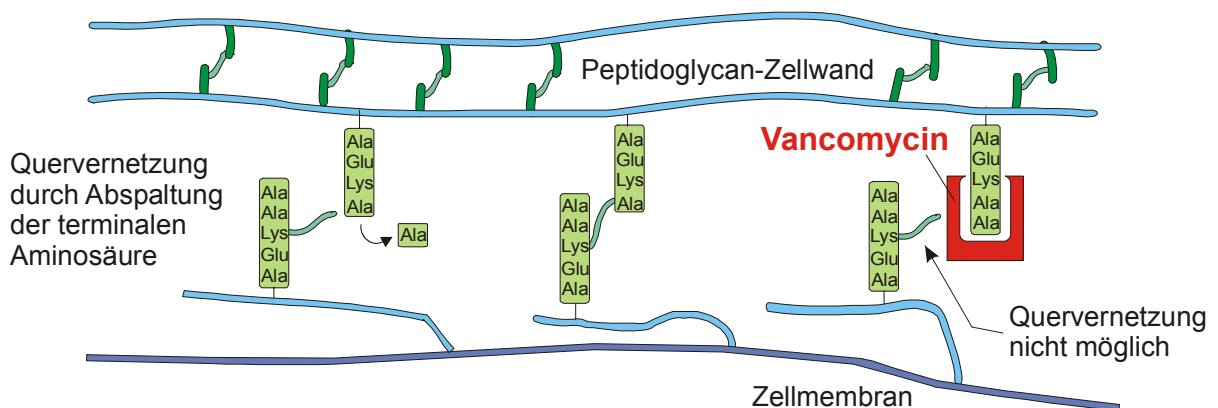
Dies kann sogar dazu führen, dass Rezeptor-Substrat-Wechselwirkungen endotherm verlaufen und nur durch die Entropie, also durch die Zunahme der Unordnung bei der Freisetzung der Lösungsmittelmoleküle aus der Solvathülle, bestimmt sind.<sup>[4]</sup> Um aber eine effiziente und insbesondere strukturell definierte Komplexierung von Substraten durch künstliche Rezeptormoleküle auch in wässriger Lösung zu erreichen, wird in der Regel auch ein günstiger enthalpischer Bindungsbeitrag erforderlich sein. Da Wasserstoffbrücken in wässrigem Milieu jedoch in der Regel nahezu unwirksam sind, müssen andere Wechselwirkungen wie beispielsweise Salzbrücken und die gerade in Wasser sehr bedeutsamen hydrophoben Effekte für eine ausreichende Bindungsenergie zwischen bioorganischen Rezeptoren und ihren biologischen Substraten aufkommen.

Neben der molekularen Erkennung biologischer Substrate durch ihre jeweiligen Rezeptorsysteme als eine Wechselwirkung zwischen unterschiedlichen Molekülen finden sich in der Natur auch zahlreiche Beispiele für die Selbstassoziation identischer Molekülen miteinander. Derartige Prozesse führen in vielen Fällen zum Aufbau ausgedehnter und hochgeordneter Strukturen wie beispielsweise der DNA oder der des Tabak-Mosaik-Virus.<sup>[3, 4, 27-33]</sup> So ist die unkontrollierte Selbstaggregation von Peptiden unter Entstehung unlöslicher Proteinplaques vermutlich eine der Ursachen für zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen bei Mensch und Tier wie z. B. der Alzheimerschen Krankheit,<sup>[34-39]</sup> dem Creutzfeld-Jakob-Syndrom, BSE und Scrapie.<sup>[40]</sup> Auch hier sind die natürlichen Peptide auf Grund ihrer Komplexität oder ungünstigen Löslichkeitseigenschaften häufig nicht oder nur schlecht direkten Untersuchungen zugänglich, so dass auf Modellsysteme zurückgegriffen werden muss, um mehr über die molekularen Abläufe derartiger Aggregationsprozesse zu lernen. Strukturelle und thermodynamische Erkenntnisse, die an solchen niedermolekularen Modellen gewonnen werden, können dann erneut zum besseren Verständnis der natürlichen Vorbilder herangezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach wie vor ein großer Bedarf an der Entwicklung und physikalisch-organischen Untersuchung neuer, auch unter physiologischen Bedingungen effizienter Bindungsmotive besteht, um zu einem umfassenderen Verständnis der molekularen Erkennung von Substraten im Verlauf biologischer Prozesse zu gelangen und so perspektivisch die gezielte Entwicklung neuartiger Wirkstoffe und medizinischer Therapieansätze zu ermöglichen.

## 2 Zielsetzung und Konzeption: *Rationale Entwicklung, Synthese und Charakterisierung eines künstlichen Rezeptors für das Dipeptid D-Alanin-D-Alanin*

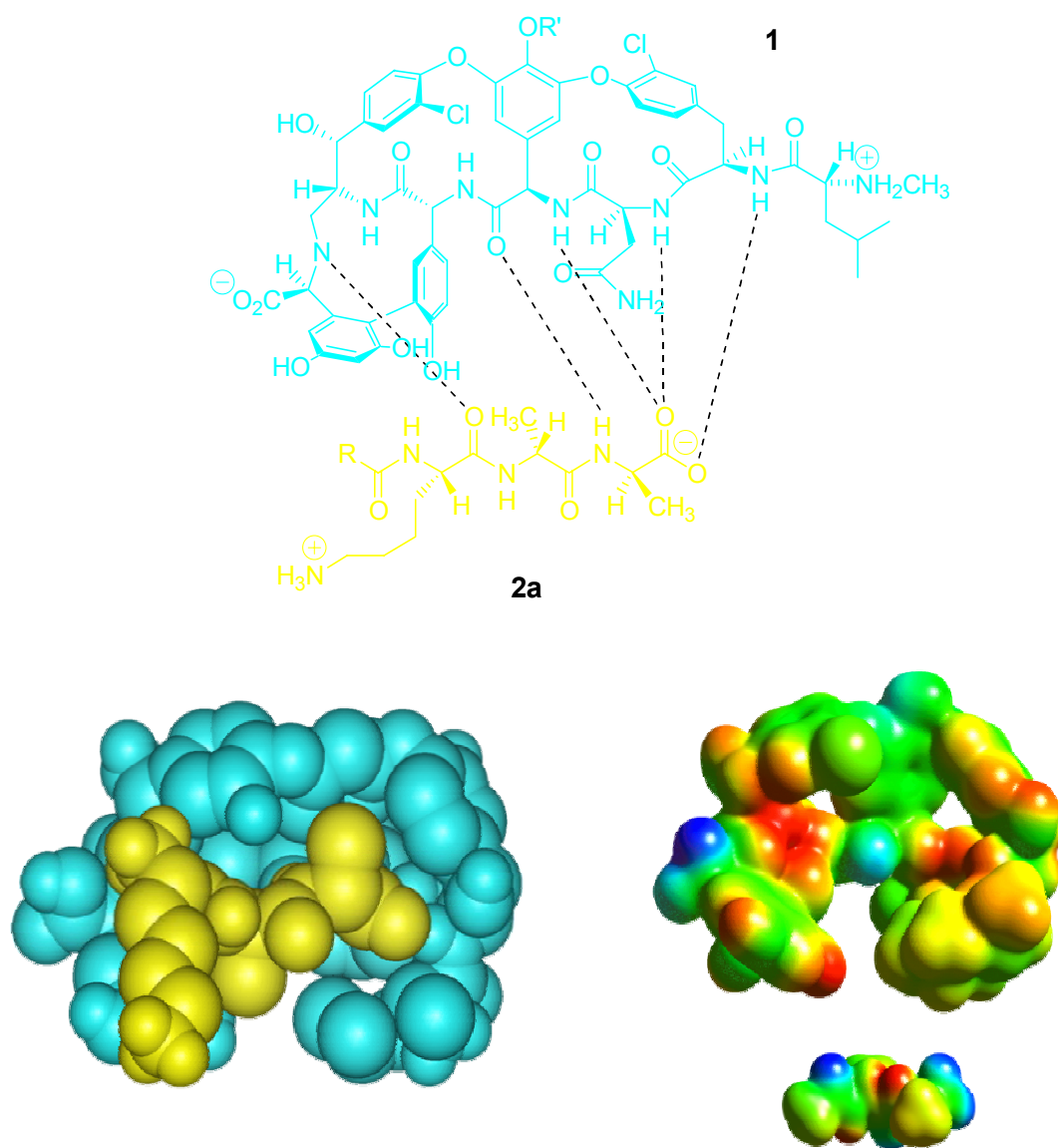
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe computergestützter Methoden *de novo* einen synthetischen Rezeptor zu entwickeln, der zur effizienten und selektiven Komplexierung des biologisch relevanten Dipeptids *D*-Alanin-*D*-Alanin auch unter annähernd physiologischen Bedingungen, d. h. in polaren bis hin zu wässrigen Lösungsmitteln in der Lage ist. Das Zielsubstrat *D*-Alanin-*D*-Alanin spielt als *C*-terminale Sequenz eines Glycopeptids beim Zellwandaufbau *Gram*-positiver Bakterien eine Schlüsselrolle und ist aus pharmakologischer Sicht der Angriffspunkt der Vancomycin-Antibiotika.<sup>[41-48]</sup>



**Abb. 4:** Schematische Darstellung des Wirkmechanismus der Vancomycin-Antibiotika.

Der weitgehend aufgeklärte Wirkmechanismus der Vancomycin-Antibiotika beruht auf der molekularen Erkennung und Komplexierung eines Glycopeptids, das dem Bakterium als Baustein für seine Zellwand dient. Dieses ist aus einer Disaccharid- und einer Pentapeptid-Untereinheit aufgebaut und wird in einem gekoppelten Prozess aus einer Transglycolysierung an seinem Saccharid-Teil und einer Transamidierung an seinem Peptid-Teil mit anderen Glycopeptid-Bausteinen zur stabilen Zellwand quervernetzt (Abbildung 4). Der Schlüsselschritt der antibiotischen Wirkung besteht in einem genau aufeinander abgestimmten molekularen Erkennungsprozess zwischen Vancomycin und dem *C*-terminalen Tripeptidfragment

*L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin des Peptidoglycans, der zu einer sehr stabilen Komplexierung führt. Durch diese sterische Abschirmung der Peptid-Untereinheit gelingt es dem Wirkstoff, die Vernetzung an diesem Ende des Glycopeptids und damit den gesamten Prozess der Zellwandgenese zu unterbinden. Der Erkennungsprozess selbst beruht dabei u. a. auf einer günstigen Kombination von Salzbrücken, amidischen Wasserstoffbrückenbindungen sowie ausgedehnten hydrophoben Wechselwirkungen.<sup>[42]</sup> Wie nachfolgende Abbildungen zeigen, weist Vancomycin (**1**) mit seiner schalenförmigen Konformation gegenüber seinem Zielsubstrat *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**2a**) sowohl sterisch wie auch elektrostatisch eine nahezu ideale Komplementarität auf (Abbildung 5).

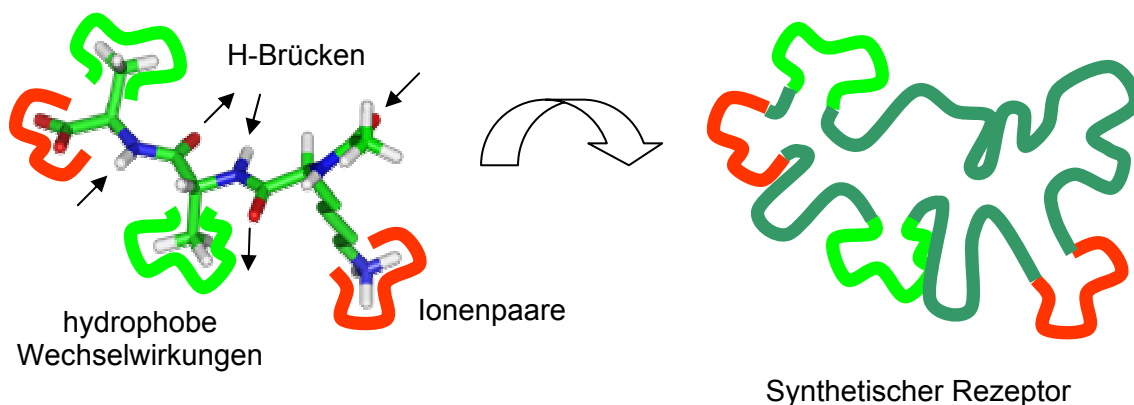


**Abb. 5:** Wasserstoffbrücken im Rezeptor-Substrat-Komplex zwischen Vancomycin (**1**, blau) und *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**2a**, gelb); Darstellung der sterischen (unten links, Vancomycin: blau, Substrat: gelb) und elektrostatischen Komplementarität (unten rechts, rot: positiv polarisiert oder geladen, blau: negativ polarisiert oder geladen).

Während die Methyl-Gruppen des Peptids von den beiden hydrophoben Biarylether-Taschen des Vancomycins umschlossen werden, finden sich für die ionischen und polaren Positionen des Substrats komplementär geladene bzw. polarisierte Bindungsstellen im Antibiotikum. Zusätzlich stabilisiert wird der Rezeptor-Substrat-Komplex durch eine günstige Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen beiden Molekülen.

Auf Grund der in letzter Zeit immer häufiger auftretenden Resistenzen gegen diese Wirkstoffklasse werden dringend neue Vancomycin-Abkömmlinge benötigt, die auch gegen resistente Bakterienstämme wirksam sind.<sup>[42, 49, 50]</sup> Zwar sind kürzlich Totalsynthesen verschiedener Vancomycin-Derivate geglückt, diese Zugänge sind jedoch derart komplex und aufwendig, dass eine gezielte Strukturvariation und damit Verbesserung der antibiotischen Wirkung auf diesem Weg nur schwer realisierbar erscheint.<sup>[51-55]</sup> Hier können nun maßgeschneiderte chemische Modellrezeptoren für die Dipeptidsequenz *D*-Alanin-*D*-Alanin nicht nur das Verständnis der molekularen Ursachen der Resistenzmechanismen verbessern, sondern zusätzlich auch als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Therapieansätze dienen. So lassen sich derartige niedermolekulare chemische Rezeptoren im Gegensatz zu den natürlichen Systemen in der Regel gezielt strukturell variieren und somit auch für die Aufklärung quantitativer Struktur-Wirkungsbeziehungen heranziehen. Ausgehend von den Erkenntnissen, die an solchen Modellrezeptoren gewonnen werden können, sollte man gezielt neue Leitstrukturen für bessere Wirkstoffe entwickeln können.

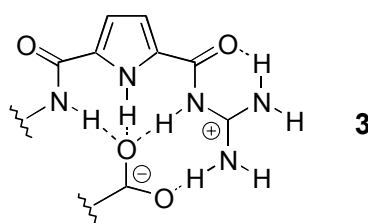
Die detaillierten Kenntnisse der molekularen Grundlagen des Bindungsvorgangs zwischen Vancomycin und seinem peptidischen Substrat können dabei als erste Anhaltspunkte für den *de novo*-Rezeptorentwurf dienen: So kommen als potentielle Bindungsstellen neben dem amidischen Rückgrat des peptidischen Substrats *D*-Alanin-*D*-Alanin die *C*-terminale anionische Carboxylat-Einheit sowie die hydrophoben Methyl-Gruppen der Alanin-Seitenketten in Frage. Die Herausforderung besteht nun darin, entsprechende komplementäre Bindungselemente so in einem synthetisch gut zugänglichen Wirtmolekül zu kombinieren, dass eine ausreichend starke und selektive Bindungswechselwirkung zwischen synthetischem Rezeptor und Substrat auch in hochpolarer Umgebung erreicht wird (Abbildung 6).



**Abb. 6:** Identifizierung geeigneter Bindungsstellen am Beispiel des Tripeptides *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**2a**) und Überführung in eine schematische Rezeptorstruktur mit komplementären Bindungsstellen.

In Anlehnung an den Komplexierungsvorgang im Vancomycin kommen für den Aufbau eines synthetischen Rezeptors für das Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin folgende Bindungsstellen in Betracht:

- *Ein Guanidinium-Kation als Bindungsstelle für die C-terminale Carboxylat-Funktion:*  
In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass Guanidinium-Kationen hervorragend als Bindungsstellen für negativ geladene Säure-Gruppen, wie z. B. Phosphate oder Carboxylate geeignet sind.<sup>[56-59]</sup> Insbesondere die von *Schmuck* entwickelten Guanidiniocarbonylpyrrole stellen hier ein vielversprechendes Bindungsmotiv dar, da sie neben der elektrostatischen Ionenpaarbildung die Ausbildung mehrerer zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen zum Carboxylat ermöglichen und so selbst in polarer Umgebung noch sehr stabile Assoziationen aufweisen (Abbildung 7, siehe auch Kapitel 3.1 und 3.3).<sup>[60, 61]</sup>



**Abb. 7:** Guanidiniocarbonylpyrrole **3** von *Schmuck* als Bindungsmotiv für Carboxylate.

- *Eine hydrophobe Halbschale zur Erkennung der Methyl-Seitenketten:*

Die unpolaren Methyl-Seitenketten des Gastmoleküls eignen sich zur Ausnutzung hydrophober Effekte für die Substratbindung. Dies begünstigt gerade in wässrigen Lösungsmitteln, in denen Ionenpaare oder *H*-Brücken nur eine begrenzte Stabilität aufweisen, die Komplexbildung. Geeignet erscheinen hierfür konkave hydrophobe „Taschen“ am Rezeptor, die gerade groß genug sind, um die Methyl-Gruppe eines Alanins zu umschließen. So ergibt sich eine maximale Komplexstabilität und darüber hinaus die gewünschte Sequenzspezifität, da größere unpolare Aminosäuren (z. B. Valin oder Leucin) aus geometrischen Gründen nicht gebunden werden können. Eine synthetisch einfachere Möglichkeit ist die Verwendung von hydrophoben „Schilden“ wie Aromaten oder Alkyl-Gruppen, die die hydrophoben Gruppen des Substrats gegenüber dem polaren Lösungsmittel zumindest teilweise abschirmen.

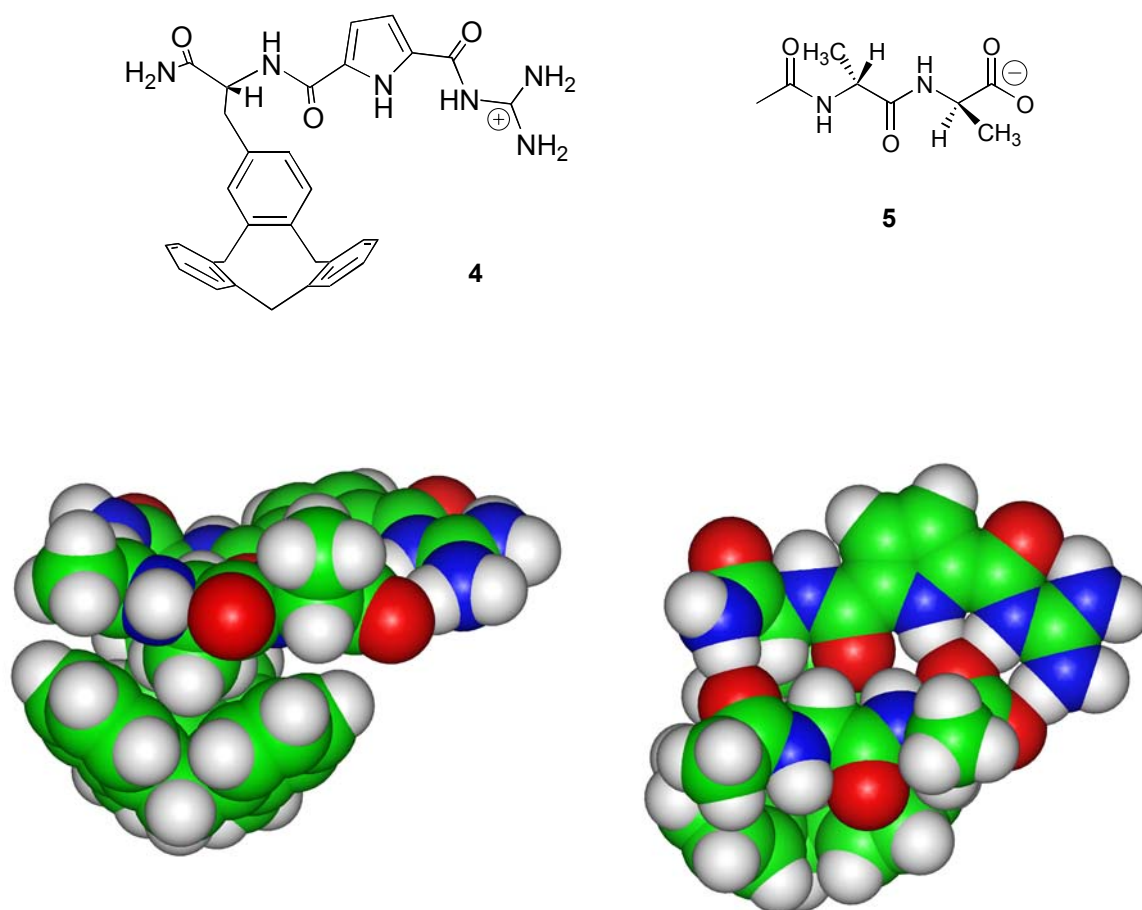
- *Ein Amidrückgrat zur Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrücken mit komplementären Amid-Gruppen im peptidischen Substrat:*

In Anlehnung an die  $\beta$ -Faltblattstruktur von Oligopeptiden und Proteinen soll neben ionischen und hydrophoben Wechselwirkungen die Komplexbildung zwischen Rezeptor und Substrat durch zusätzliche Wasserstoffbrücken zwischen den Amid-Einheiten im Substrat mit jeweils komplementären Amid-Gruppen im Rezeptor unterstützt werden; der Rezeptor erhält also ebenfalls einen peptidischen Aufbau. In der Praxis gestattet dieses Vorgehen zudem, bei der Rezeptorsynthese auf das umfangreiche natürliche und synthetisch erweiterbare Reservoir an Aminosäuren sowie die optimierten Synthesemethoden zu deren Verknüpfung zurückzugreifen. Insgesamt würde dies auch der Anwendung kombinatorischer Verfahren und in der Perspektive einem variablen „Baukasten“ für ein verallgemeinertes Rezeptordesign Vorschub leisten und die Automatisierung bestimmter Schritte der Rezeptorsynthese ermöglichen.

Bei dem im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewählten Zielsubstrat, dem Dipeptid *N*-Acetyl-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**5**), handelt es sich um ein vergleichsweise kleines Molekül mit wenig flexiblen Seitenketten. Die daraus resultierende geringe konformative Beweglichkeit gepaart mit den übersichtlichen Bindungsverhältnissen erlaubt eine Computersimulation von ausreichender Güte, um ausgehend von den oben beschriebenen allgemeinen Bindungsmotiven mit Hilfe theoretischer Berechnungen eine geeignete Kombination solcher Bausteine in Form

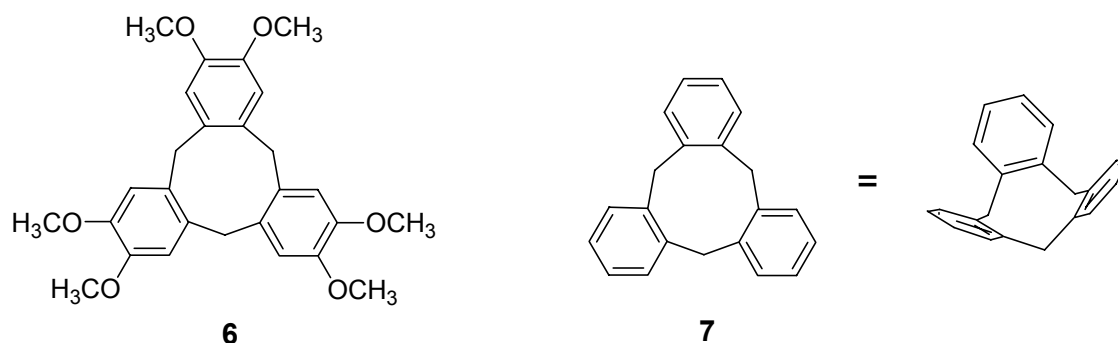


eines konkreten chemischen Rezeptors für das Dipeptid aufzufinden. Mit Hilfe von Modellrechnungen (MacroModel 6.5, Amber\*-Kraftfeld, GB/SA-Solvation)<sup>[62]</sup> wurde so schließlich der unten abgebildete Rezeptor **4** entworfen. Dieser besteht aus einer mit einer Cyclotribenzyl-Gruppe modifizierten Aminosäure und dem von *Schmuck* entwickelten Guanidiniocarbonylpyrrol-Baustein **3**. Diese für eine effektive Komplexbildung vielversprechend erscheinende Struktur wurde durch Modellrechnungen ermittelt, indem eine Vielzahl möglicher Kombinationen aus verschiedenen Guanidinen und hydrophoben Gruppen aufgebaut und die resultierenden Rezeptoren anhand von Konformationsanalysen untersucht wurden. Auswahlkriterien waren dabei sowohl die räumliche Komplementarität zwischen Rezeptor und Dipeptid als auch die Präorganisation des Rezeptors für die Komplexbildung sowie die Anzahl und Länge der im Komplex ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen.



**Abb. 8:** Das für N-Acetyl-D-Alanin-D-Alanin (**5**) entworfene Rezeptormolekül **4** als Strukturformel (oben) sowie der theoretisch berechnete Rezeptor-Substrat-Komplex **4·5** mit D-Alanin-D-Alanin als gebundenem Substrat (unten links: Seitenansicht, unten rechts: Aufsicht).

Man erkennt in Abbildung 8 zum einen rechts in der Aufsicht auf den Rezeptor-Substrat-Komplex das kationische Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotiv, das mit dem anionischen Carboxylat-Terminus des Substratpeptids über eine sogenannte 3-Punkt-Bindung (siehe auch Kapitel 3.1) in Form einer Salzbrücke und der drei gerichteten Wasserstoffbrücken zwischen den Guanidinium- und Pyrrol-*NH*-Donorpositionen und den beiden Carboxylat-*O*-Atomen als Akzeptoren verbunden ist. Wie die Seitenansicht (links) zeigt, liegen das planare Guanidiniumcarbonylpyrrol und das ebenfalls planare peptidische Carboxylat nahezu ideal in einer gemeinsamen Ebene, so dass hier eine optimale Wechselwirkung zu erwarten ist. An die Carboxy-Funktion in 5-Position des Pyrrol-Ringes ist über eine Amid-Bindung eine neuartige nicht-natürliche Aminosäure angebunden, die sich in ihrer Struktur vom Phenylalanin ableitet und ein hydrophobes Cyclotribenzylen-Gerüst trägt. In der Seitenansicht des berechneten Rezeptor-Substrat-Komplexes ist deutlich die gewünschte hydrophobe Wechselwirkung zwischen der Methyl-Gruppe des zweiten Alanins und der komplementär-konkaven Cyclotribenzylen-Einheit des Rezeptormoleküls zu erkennen. Die Methyl-Gruppe ist dabei in idealer Weise mittig in die hydrophobe aromatische Schale eingebettet und gegenüber der wässrigen Lösungsumgebung abgeschirmt. Die Auswahl des Cyclotribenzylens (**7**, CTB oder [1.1.1]-*ortho*-Cyclophan)<sup>[63, 64]</sup> als potenzielle hydrophobe Bindungstasche orientierte sich an den sogenannten Cyclotrimeratrylenen (CTV, **6**, Abbildung 9).<sup>[28, 65]</sup> Diese Verbindungsklasse besitzt die für eine effiziente hydrophobe Wechselwirkung nötige Schalenform. Zahlreiche Untersuchungen der supramolekularen Eigenschaften dieser synthetisch leicht zugänglichen und an ihrer phenolischen Peripherie um zusätzliche Strukturelemente erweiterbaren Cyclophane zeigten, dass sie als Wirt sowohl im Festkörper in Form sogenannter Clathrate als auch in unpolarer oder wässriger Lösung kleine Neutalmoleküle (insbesondere Halomethane, Methanol u. a.) effektiv in ihrem Hohlraum einzuschließen und zudem nach sterischer Größe und Polarität des Gasts zu selektieren vermögen. Auf Grund der gegenüber den Cyclotrimeratrylenen (**6**) sehr viel höheren chemischen Stabilität und geringeren Neigung zu Ringöffnungen unter gängigen chemischen Reaktionsbedingungen erschienen die Cyclotribenzylene (**7**) als Grundgerüst für den benötigten konkaven hydrophoben Rezeptorbaustein besser geeignet.<sup>[66]</sup>



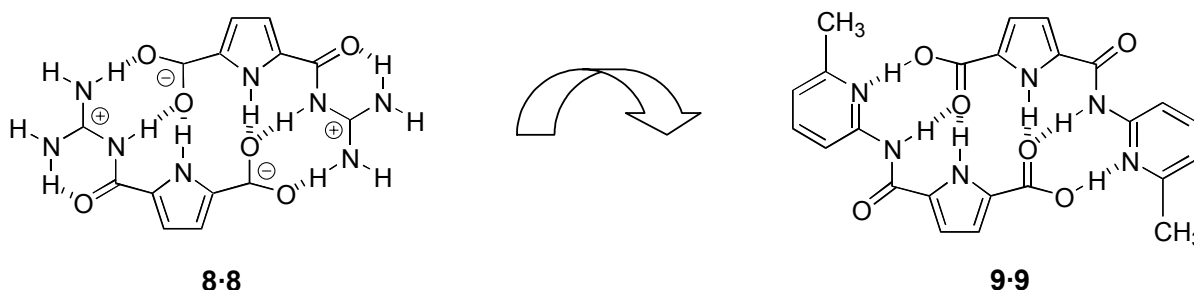
**Abb. 9:** Cyclotrivenatrylen (**6**) sowie dessen Stammverbindung, das Cyclotribenzylen (**7**) als konkave hydrophobe Bindungstaschen.

Somit ergaben sich für die geplante Synthese des *de novo*-Rezeptors **4** für das biologisch relevante Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin im Rahmen der vorliegenden Arbeit die folgende Zielstellungen:

- Synthese des Guanidiniocarbonylpyrrol-Bausteins
- Synthese der nicht-natürlichen Cyclotribenzylen-modifizierten Aminosäure
- Verknüpfung der einzelnen Fragmente
- Physikalisch-organische Untersuchungen der Rezeptoreigenschaften

Während für den als Carboxylat-Bindungsstelle ausgewählten Guanidiniocarbonylpyrrol-carbonsäure-Baustein des Typs **3** in der Gruppe von *Schmuck* bereits umfangreiche Vorarbeiten geleistet wurden (siehe Kapitel 3.1), mussten zur Herstellung der als geeigneter Rezeptorbaustein identifizierten und noch unbekannten Aminosäure auf Basis des Phenylalanins im Rahmen der vorliegenden Arbeit eigene neuartige Synthesestrategien entwickelt werden (siehe Kapitel 4.2).

Neben diesem vordringlichen Projekt, der gezielten Entwicklung eines Peptidrezeptors für ein vorgegebenes biologisches Substrat, sollte in begleitenden Arbeiten eine systematische Untersuchung des Einflusses der elektrostatischen Wechselwirkung auf die Komplexierung von Carboxylaten durch das kationische Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotiv **3** erfolgen. Aus den bisherigen thermodynamischen Untersuchungen von *Schmuck* ergaben sich bereits erste Hinweise auf die besondere Bedeutung der ionischen Wechselwirkung für die Komplexierung in wässrigen Lösungsmitteln.<sup>[61, 67]</sup> Um die Bedeutung dieser Ionenpaarbildung neben dem reinen Wasserstoffbrücken-Bindungsmotiv für die Komplexstabilität genauer untersuchen zu können, sollte daher mit dem nachfolgend gezeigten Amidopyridinpyrrol-carbonsäure-Bindungsmotiv **9** ein neutrales Analogon zu dem von *Schmuck* entwickelten zwitterionischen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **8** synthetisiert und auf sein Komplexierungsverhalten hin untersucht werden (siehe Kapitel 4.1).



**Abb. 10:** Entwurf eines neutralen Analogons zum dimeren Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure-Zwitterion **8-8**: Das Amidopyridinpyrrolcarbonsäure-Dimer **9-9**.

### 3 Allgemeiner theoretischer Teil<sup>[68]</sup>

In den nachfolgenden Kapiteln wird ein Überblick über den Stand der Forschung in den für die vorliegende Arbeit relevanten Gebieten gegeben. Da die kürzlich von *Schmuck* entwickelten neuartigen Carboxylat-Rezeptoren auf Basis der Guanidiniumcarbonylpyrrole eine wesentliche Grundlage für die eigenen Forschungsarbeiten darstellen, werden zunächst die Prinzipien ihres Entwurfs, ihre Herstellung und ihre Bindungseigenschaften beschrieben. Anschließend werden bekannte Arbeiten zu selbstorganisierenden Systemen sowie zu künstlichen Peptidrezeptoren vorgestellt, die u. a. den Startpunkt für die eigenen Arbeiten bilden.

#### 3.1 Bindungsmotive für Carboxylate

##### 3.1.1 Stand der Forschung

Guanidinium-Kationen werden bereits seit langem im Bereich der supramolekularen und der bioorganischen Chemie erfolgreich für die Komplexierung von Carboxylaten eingesetzt.<sup>[56-59]</sup> Allerdings sind die dabei gebildeten Ionenpaare in der Regel nur in wenig polaren organischen Lösungsmitteln wie Chloroform oder Acetonitril stabil. Der Zusatz polarer Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Methanol oder Wasser führt in den meisten Fällen zum Zerfall der Komplexe. So gelang *Schmidtchen* bereits Anfang der 80er Jahre die Verwendung einfach geladener bicyclischer Guanidinium-Kationen vom Typ **10** zur Komplexierung von Anionen in Chloroform (Abbildung 11).<sup>[69]</sup> Aber erst durch die Entwicklung mehrfach positiv geladener Polyguanidinium-Rezeptoren, wie sie zuvor schon von *Lehn*<sup>[70]</sup> Ende der 70er Jahre und später auch von *Hamilton* (**11**),<sup>[71]</sup> *Anslyn* (**12**)<sup>[72]</sup> und *Schmidtchen* (**13**)<sup>[73-75]</sup> zu Beginn der 90er Jahre vorgestellt wurden, gelang eine Komplexierung - insbesondere von mehrfach negativ geladenen Anionen wie Phosphat - auch in stärker polaren Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid oder Methanol. Trotz der auf Grund der mehrfachen Ladungen ausgeprägten elektrostatischen Wechselwirkungen in den Komplexen sind die Bindungskonstanten aber immer noch vergleichsweise gering ( $K = 10^1$  bis  $10^5 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[76-83]</sup> Die Rezeptoren sind zudem strukturell sehr komplex und häufig nur in aufwendigen Synthesen zugänglich.

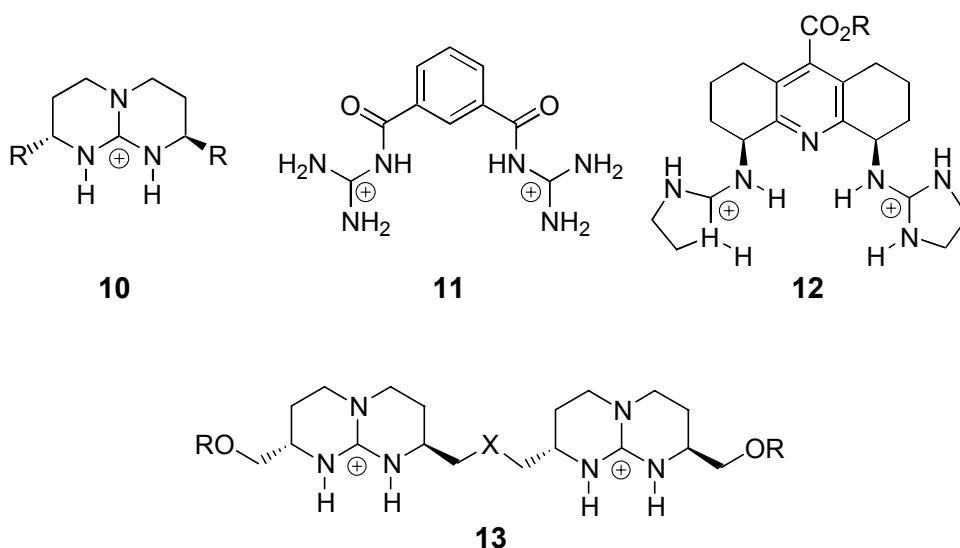


Abb. 11: Guanidinium-Rezeptoren **10-13** für die Komplexierung von Anionen in organischen Lösungsmitteln.

### 3.1.2 Guanidiniumcarbonylpyrrole als Bindungsmotive für Carboxylate: Rationale Entwicklung und Synthese

Neue Arbeiten von *Schmuck* hatten zum Ziel, die Bindungseigenschaften der Guanidinium-Einheit so zu verbessern, dass auch in polaren bis hin zu wässrigen Lösungsmitteln noch eine effektive Komplexierung von Carboxylaten erfolgt. Mit Hilfe von theoretischen Rechnungen (MacroModel 6.5, Amber\*-Kraftfeld, GB/SA-Solvation)<sup>[62]</sup> wurde mit den Guanidiniocarbonylpyrrolen des Typs **3** ein neues Bindungsmotiv für Carboxylate auch in wässrigen Lösungen entwickelt (Abbildung 12).<sup>[61]</sup>

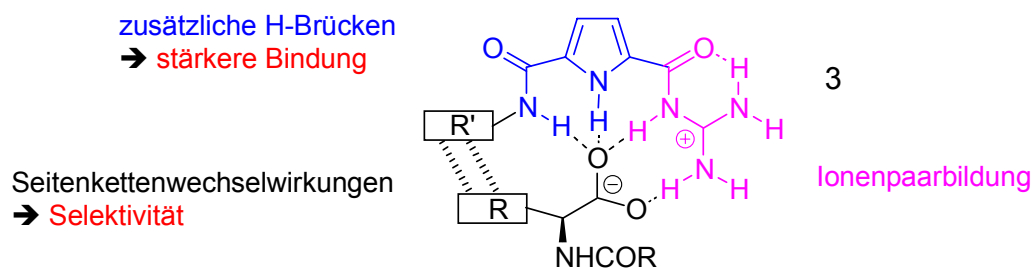
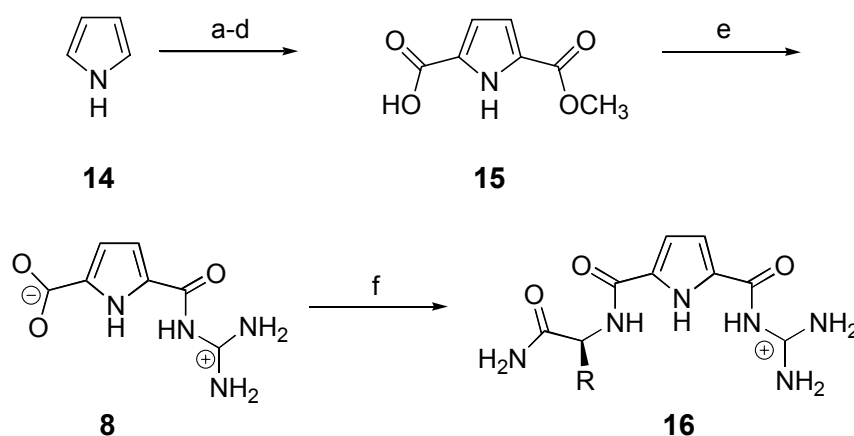


Abb. 12: Mögliche Wechselwirkungen zwischen dem Guanidiniumcarbonylpyrrol-Bindungsmotiv **3** von *Schmuck* mit Aminosäurecarboxylaten.

Verschiedene strukturelle Überlegungen sind dabei in den Entwurf des Bindungsmotivs **3** von *Schmuck* eingeflossen:

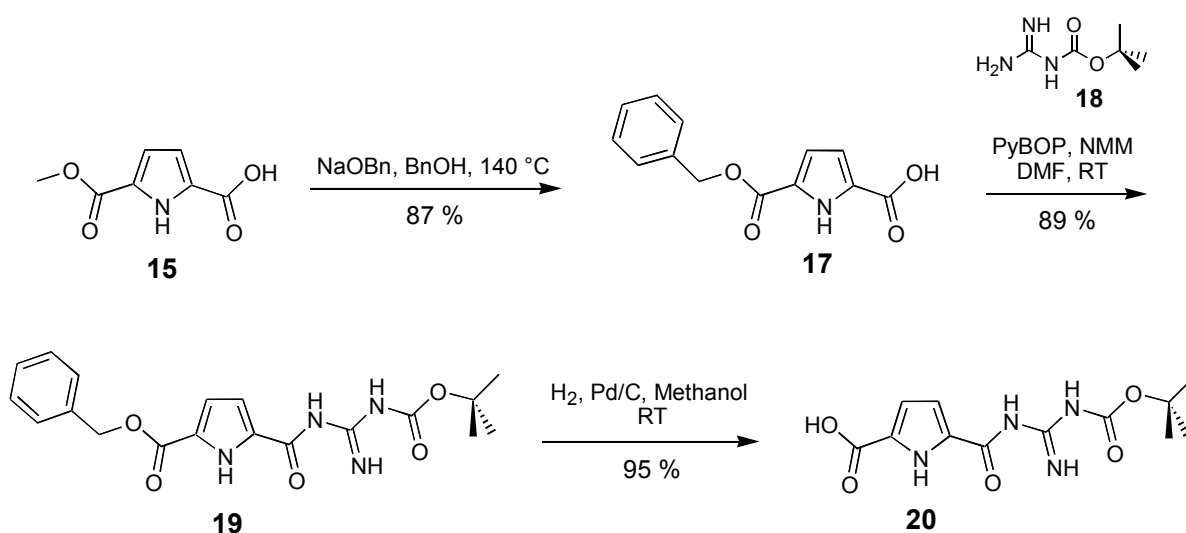
- Die höhere Acidität der Acylguanidinium-Protonen im Vergleich zu denen einfacher Guanidinium-Kationen erleichtert die Ausbildung von Wasserstoffbrücken.<sup>[84, 85]</sup>
- Die primäre Ionenpaarbildung kann durch zusätzliche Wasserstoffbrücken zum Pyrrol- und Amid-NH verstärkt werden.
- Das gesamte Bindungsmotiv ist planar und damit ideal präorganisiert für eine Komplexierung des ebenfalls planaren Carboxylates.
- Sekundäre Seitenkettenwechselwirkungen zwischen an der 5-Position um weitere Bindungsstellen erweiterten Rezeptoren und Carboxylaten können den Bindungsvorgang selektiv gestalten.

Die Synthese dieser Guanidiniocarbonylpyrrole beginnt bei dem 2,5-Dicarboxy-substituierten Pyrrol-Baustein **15**, der sich nach einem mehrstufigen literaturbekannten Verfahren aus Pyrrol (**14**) darstellen lässt.<sup>[86-88]</sup> In dem ursprünglich von *Schmuck* entwickelten Zugang wurde diese gemischte Pyrroldicarbonsäure durch Umsetzung mit Guanidiniumchlorid in Natriummethanolat in einer  $S_N2$ -Reaktion an der Methylester-Gruppe in das gewünschte Acylguanidin überführt.<sup>[61, 89]</sup> Das so erhaltene Zwitterion **8** konnte dann entweder nach Überführung in das Säurechlorid oder durch direkte Kupplung mit PyBOP in *N,N*-Dimethylformamid<sup>[90]</sup> mit verschiedenen Aminen umgesetzt werden (Abbildung 13).



**Abb. 13:** Synthese der Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptoren vom Typ **16**: a)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ , 85 %; b)  $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , 63 %; c)  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ , 63 %; d)  $\text{KMnO}_4$ , 75 %; e) Guanidiniumchlorid,  $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ , 72 %; f)  $(\text{COCl})_2$  oder PyBOP/NMM, dann Aminosäureamid, 60-80 %.

Bei der zwitterionischen Zwischenstufe **8** handelt es sich um eine schwerlösliche Verbindung, die sowohl ein Carboxylat als auch in Form der Guanidiniocarbonylpyrrol-Anordnung eine Carboxylat-Bindungsstelle umfasst und als Folge dieser Selbstkomplementarität zu einer sehr stabilen Selbstassoziation in der Lage ist (siehe Kapitel 3.2 und 4.1.5). Mit der zunächst im 2-Phasen-System stattfindenden Kupplung des Zwitterions mit PyBOB in *N,N*-Dimethylformamid erfolgte dann die Anknüpfung verschiedener Amine und Aminosäuren in guten Ausbeuten. Da freie Guanidine jedoch wegen ihrer hohen Basizität und die entsprechenden Guanidinium-Salze wegen ihrer Schwerlöslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln bei anschließenden synthetischen Umsetzungen des Bindungsmotivs zu komplexeren Rezeptorsystemen schwer zu handhaben sind, wurde von *Geiger* und *Schmuck* ein alternatives Verfahren entwickelt (Abbildung 14).<sup>[91]</sup>



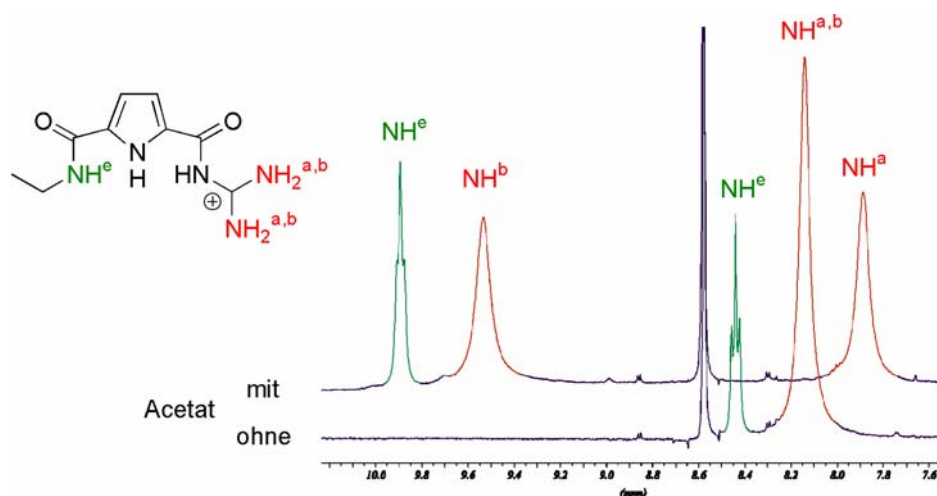
**Abb. 14:** Synthese des *N*-Boc-geschützten Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure-Bausteins **20** ausgehend vom gemischten Pyrroldicarbonsäureester **15**.

Dabei wurde zunächst der Methylester in den entsprechenden Benzylester überführt, mit Hilfe von PyBOP in *N,N*-Dimethylformamid<sup>[90]</sup> in sehr guten Ausbeuten *N*-Boc-Guanidin an die freie Säure-Funktion des Pyrrol-Bausteins **17** geknüpft und anschließend die Benzyl-Gruppe hydrogenolytisch unter Freisetzung des gewünschten *N*-Boc-geschützten Guanidiniocarbonylpyrrol-Bausteins **20** entfernt. Dieser verfügt über sehr viel günstigere Löslichkeitseigenschaften in vielen organischen Lösungsmitteln und lässt sich mit PyBOP in sehr guten Ausbeuten (> 80 %) mit verschiedenen Aminen und Aminosäuren verknüpfen. Vorteile ergeben sich aus der *N*-Boc-Schutzgruppe insbesondere auch bei der häufig notwendigen säulen-chromatographischen Aufarbeitung der Kupplungsprodukte.



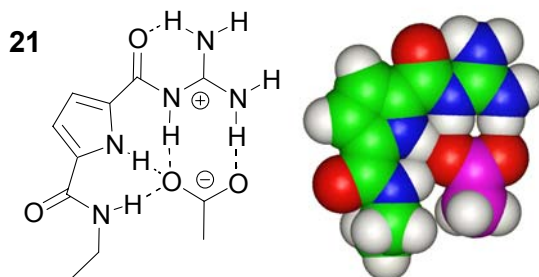
### 3.1.3 Bindungseigenschaften der Guanidiniumcarbonylpyrrole

Wie Bindungsstudien zeigten, bilden die Guanidiniocarbonylpyrrole mit verschiedenen Carboxylaten selbst in stark polarer Lösung noch sehr stabile Komplexe. Bei der Zugabe von Acetat zu einer Lösung des Ethylamid-substituierten Guanidiniocarbonylpyrrols **21** in Dimethylsulfoxid beobachtete *Schmuck* im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum deutliche Verschiebungen und Aufspaltungen einzelner  $\text{NH}$ -Signale (Abbildung 15).<sup>[61]</sup> Das Spektrum des Rezeptors **21** alleine wies dabei die für ein Acylguanidinium-Kation erwarteten Signale auf:<sup>[71]</sup> ein breites Signal bei  $\delta = 8.1$  ppm für die vier Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen, ein Triplett bei  $\delta = 8.4$  ppm für das Ethylamid- $\text{NH}$ , ein Singulett für das Pyrrol- $\text{NH}$  bei  $\delta = 12.7$  ppm und ein breites Signal bei  $\delta = 10.9$  ppm für das Guanidiniumamid- $\text{NH}$ . Das nicht aufgespaltene Signal für die vier Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen weist darauf hin, dass in Dimethylsulfoxid keine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen diesen Protonen und der benachbarten Carbonyl-Gruppe auftritt. Bei der Zugabe des Carboxylats beobachtet man starke Tieffeldverschiebungen einzelner Signale: Das Signal für die vier Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen spaltet in zwei Signale (für jeweils zwei Protonen) bei  $\delta = 7.9$  und  $9.5$  ppm auf. Das Ethylamid- $\text{NH}$  ergibt ein Signal bei  $\delta = 9.9$  ppm, was einer Tieffeldverschiebung von  $1.5$  ppm entspricht, während das Signal für das Guanidiniumamid- $\text{NH}$  sogar um bis zu  $3.9$  ppm auf fast  $\delta = 15.0$  ppm tieffeldverschoben wird. Auch das Pyrrol- $\text{NH}$ -Proton wird durch die Komplexierung um etwa  $0.4$  ppm verschoben.



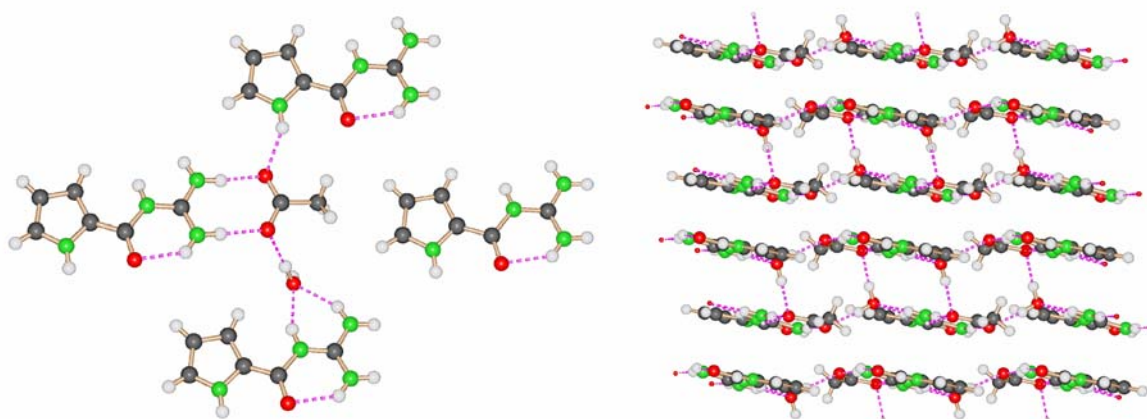
**Abb. 15:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) des Rezeptors **21** (Pikratsalz) mit (oben) und ohne (unten) zugesetztem Acetat: Deutlich sind die Signalverschiebungen der Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen und des Amid- $\text{NH}$  zu sehen, die eine Komplexierung des Carboxylats unter Beteiligung dieser Protonen anzeigen.

Diese komplexinduzierten Verschiebungen (CIS) weisen darauf hin, dass all diese *NH*-Protonen an der Bindung des Carboxylates in Form von Wasserstoffbrücken beteiligt sind. Es kommt also neben der primären Ionenpaarbildung durch das Guanidinium-Kation durch die Pyrrol- und Ethylamid-*NH*-Protonen zur Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrücken zum Carboxylat (Abbildung 16).



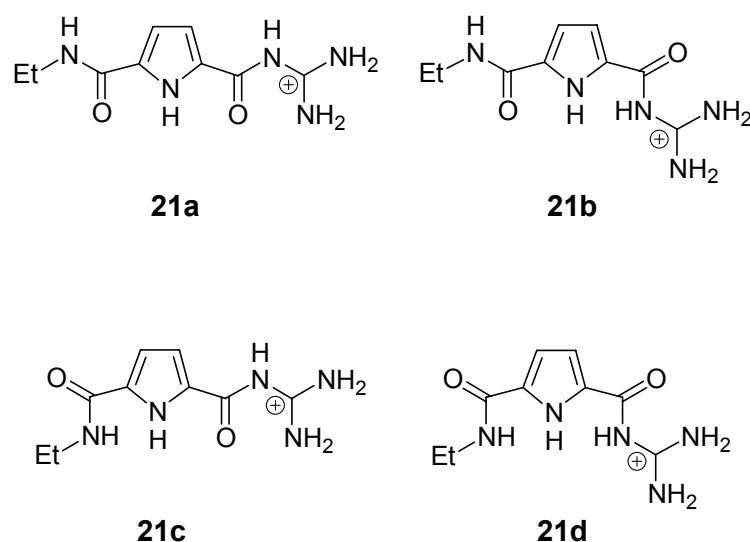
**Abb. 16:** Aus NMR-Studien in Kombination mit Kraftfeldrechnungen abgeleiteter Bindungsmodus für die Komplexierung von Acetat durch den Guanidiniocarboxylpyrrol-Rezeptor **21** (links: schematische Darstellung, rechts: berechnete Struktur des Komplexes).

Für die Stammverbindung, das Guanidiniocarboxylpyrrol **22**, ist es *Schmuck* zudem gelungen, die Struktur des Acetat-Salzes im Festkörper zu bestimmen (Abbildung 17).<sup>[92]</sup> Hier erfolgt die Bindung des Acetates nicht in Form diskreter 1:1-Komplexe wie in Lösung, sondern eingebettet in eine zweidimensionale, durch Wasserstoffbrücken vernetzte Schichtstruktur. Die Guanidiniocarboxylpyrrole weisen im Gegensatz zur Situation in Lösung im Festkörper eine andere Konformation auf, die lediglich eine klassische Ionenpaarbildung zum Carboxylat ohne Bindungsbeteiligung des Pyrrol-*NH*-Protons zulässt.



**Abb. 17:** Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Guanidiniocarboxylpyrrol-Acetates **22** zur Verdeutlichung der Bindungsumgebung des Carboxylats (links: Aufsicht, rechts: Darstellung der Schichtstruktur im Kristall).

Mit Hilfe theoretischer Rechnungen konnte nachgewiesen werden, dass die in polarer Lösung beobachtete 3-Punkt-Bindung mit einer gewinkelte Rezeptorkonformation in unpolarer Umgebung (z. B. Vakuum, Chloroform) energetisch deutlich ungünstiger ist als die im Festkörper gefundene gestreckte Konformation.<sup>[61]</sup> Das aus den NMR-Studien abgeleitete 3-Punkt-Bindungsmotiv erfordert eine Rezeptorkonformation, in der alle positiv polarisierten *NH*-Protonen zur Ausbildung der Carboxylat-Bindungsstelle in die gleiche Richtung zeigen. In Chloroform oder anderen unpolaren Lösemitteln ergibt sich dadurch eine ungünstige elektrostatische Abstoßung zwischen diesen *NH*-Protonen, die zu einer Destabilisierung dieser Konformation (z. B. **21d**) gegenüber der linearen (**21a**) um etwa 13 kJ·mol<sup>-1</sup> führt. Mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels wird dieser Energieunterschied immer kleiner, bis er schließlich in reinem Wasser nahezu vollständig verschwindet (Abbildung 18, Tabelle 1).<sup>[61]</sup>

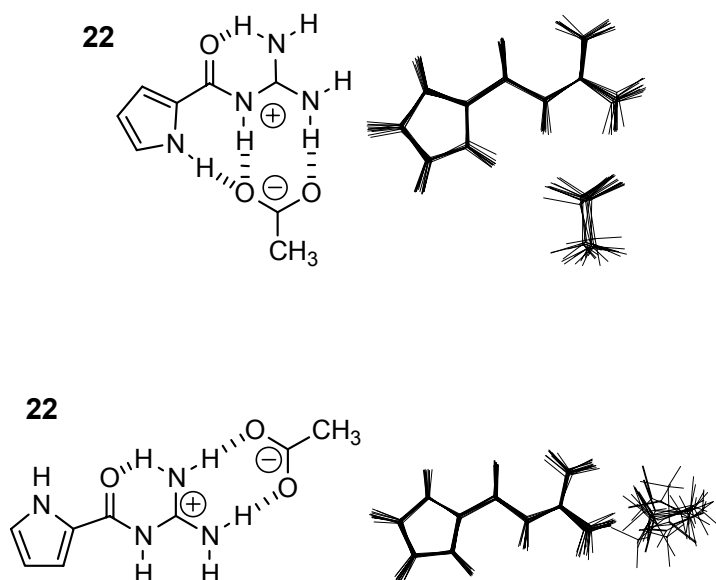


**Abb. 18:** Mögliche Konformationen des Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptors **21**.

**Tab. 1:** Die berechneten relativen Energien der verschiedenen möglichen Konformationen des Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptors **21a-d** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (in kJ·mol<sup>-1</sup>).

Lösungsmittel	<b>21a</b>	<b>21b</b>	<b>21c</b>	<b>21d</b>
Chloroform	1	0	8	13
Wasser	1	0	0	2

Entsprechend einer Molekular-Dynamik-Rechnung (50 ps Simulation bei 300 K) am Guanidiniocarbonylpyrrol-Acetat **22** ist in wässriger Lösung die 3-Punkt-Bindung in der Tat um etwa  $19 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  stabiler als die dem Bindungsmodus im Festkörper entsprechende 2-Punkt-Bindung (Abbildung 19).<sup>[92]</sup>

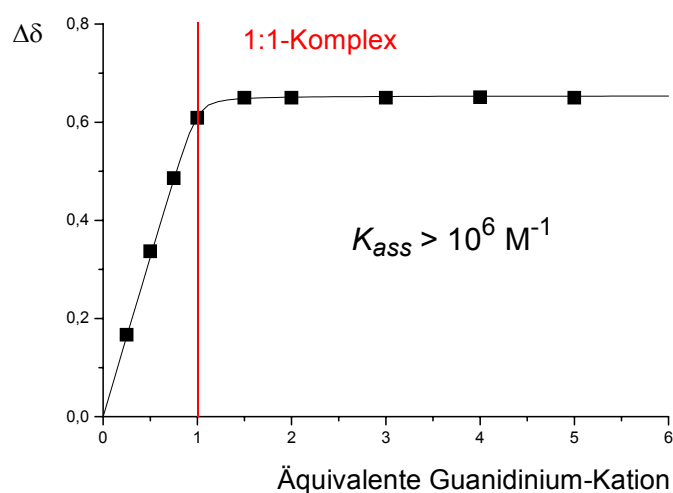


**Abb. 19:** Schematische Darstellung (links) und Überlagerung von 25 aus einer MD-Simulation berechneten Strukturen für die 3-Punkt- (oben) und die 2-Punkt-Bindung (unten) im Komplex aus **22** und Acetat in Wasser.

Neben der im Vergleich zu einer wässrigen Lösung geringeren Polarität der Umgebung im Festkörper führen wahrscheinlich auch Packungseffekte im Kristallgitter zu einer Bevorzugung der linearen, gestreckten Rezeptorkonformation und somit einer bidentalen Ionenpaarbildung, denn nur in dieser Anordnung ist im Festkörper die Ausbildung eines lückenlosen zweidimensionalen Netzwerkes möglich. Die Bindungssituation eines einzelnen Acetates entspricht allerdings auch im Festkörper dem in Lösung gefundenen Muster:<sup>[92]</sup>

- Ionenpaarbildung mit dem Guanidinium-Kation
- zusätzliche Wasserstoffbrücke durch ein Pyrrol-NH zu einem der beiden Carboxylat-Sauerstoffe
- Solvatisierung des zweiten Carboxylat-Sauerstoffes durch ein Wassermolekül

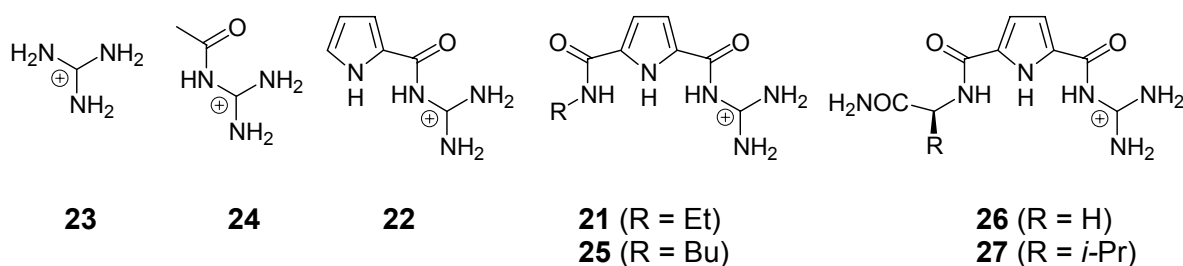
In Lösung ließ sich die Stabilität dieses neuen Bindungsmodus mit Hilfe von NMR-Titrationskurven bestimmen.<sup>[93]</sup> Dabei wird die Abhängigkeit der komplexinduzierten Signalverschiebung (CIS) vom Verhältnis Rezeptor:Carboxylat quantitativ verfolgt (siehe auch Kapitel 4.1.5). Aus der so erhaltenen Bindungsisotherme kann dann mit Hilfe nicht-linearer Regressionsanalysen die Bindungskonstante ermittelt werden. In reinem Dimethylsulfoxid bei millimolaren Substrat-Konzentrationen ist die Komplexbildung so stark, dass lediglich eine lineare Signalverschiebung bis zu einem molaren Verhältnis von Rezeptor:Carboxylat von 1:1 beobachtet wird (Abbildung 20).<sup>[67]</sup> Daraus ergibt sich, dass die gebildeten Ionenpaare Assoziationskonstanten in der Größenordnung von  $10^5$  bis  $10^6 \text{ M}^{-1}$  aufweisen müssen.<sup>[94]</sup> Selbst in wässrigem Dimethylsulfoxid (50 % Wasser in Dimethylsulfoxid) beobachtet man noch Komplexbildungskonstanten von  $K \approx 10^3 \text{ M}^{-1}$ . Wie oben beschrieben, zeigen einfache Guanidinium-Kationen, wie sie beispielsweise von *Hamilton* und *Kilburn* in ihren Rezeptoren verwendet werden, unter diesen Bedingungen keinerlei Komplexbildung von Carboxylaten mehr (siehe Kapitel 3.3).



**Abb. 20:** NMR-Titrationskurve (300 MHz) für die Komplexbildung von Acetat (1 mM) durch das Guanidinium-Kation **22** in Dimethylsulfoxid- $d_6$ .

Durch eine systematische Untersuchung der Bindungseigenschaften dieser Rezeptorklasse konnte von *Schmuck* zudem die Bedeutung der einzelnen Bindungsstellen (z. B. Acylguanidinium-Kation, Pyrrol-NH, Amid-NH, Seitenkette) für die Stabilität der Komplexe abgeschätzt werden. Hierzu wurden die Bindungseigenschaften einer Reihe systematisch vari-

ierter Minimalrezeptoren gegenüber Alanincarboxylat experimentell ermittelt (Abbildung 21).<sup>[61]</sup> So besitzt verglichen mit der Stammverbindung, dem einfachen Acylguanidinium-Kation **24**, das Pyrrolderivat **22** einen weiteren *H*-Brückendonor (das Pyrrol-*NH*), die Ethyl- und Butyl-substituierten Rezeptoren **21** und **25** zwei (das Pyrrol- und das Amid-*NH*) und die Aminosäurederivative **26** und **27** drei zusätzliche potenzielle Bindungsstellen (das Pyrrol-*NH* und zwei Amid-*NH*s).

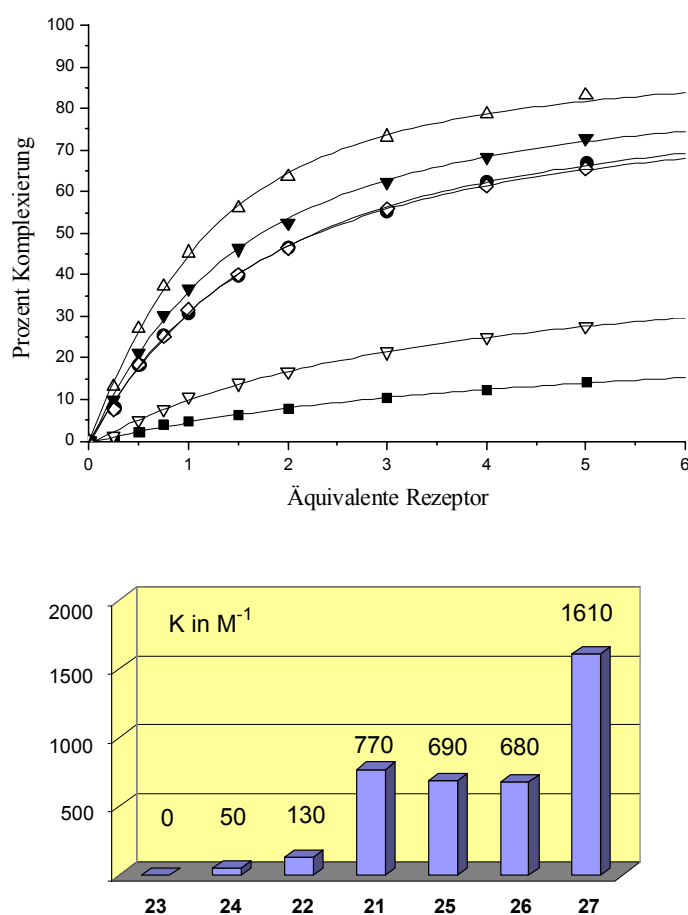


**Abb. 21:** Die für die thermodynamischen Bindungsstudien eingesetzten Guanidinium-Rezeptoren **21-27**.

Die experimentelle Bestimmung der Bindungskonstanten erfolgte durch NMR-Titrationsen in 40 % Wasser in Dimethylsulfoxid, wobei die folgenden Ergebnisse gefunden wurden:

- Das einfache Guanidinium-Kation **23** zeigt unter diesen Bedingungen keine Bindung ( $K < 10 \text{ M}^{-1}$ ), da die Zugabe von Guanidiniumchlorid zu einer Lösung des Carboxylates zu keinen Signalverschiebungen im Spektrum führt.
- Das acidere Acetylguanidinium **24** ( $pK_a \approx 8$ ) lässt lediglich eine schwache Komplexierung mit  $K = 50 \text{ M}^{-1}$  erkennen.<sup>[61, 95]</sup>
- Bei den Guanidinium-Kationen erhöht jede zusätzliche potenzielle Wasserstoffbrückenbindungsstelle die Komplexstabilität deutlich:
  - Die Assoziationskonstante für das Guanidiniocarbonylpyrrol **22** mit seiner einen zusätzlichen Bindungsstelle ist etwa dreimal größer als die für das Acetylguanidinium-Kation **24** ( $K = 130 \text{ M}^{-1}$  gegenüber  $K = 50 \text{ M}^{-1}$ ).

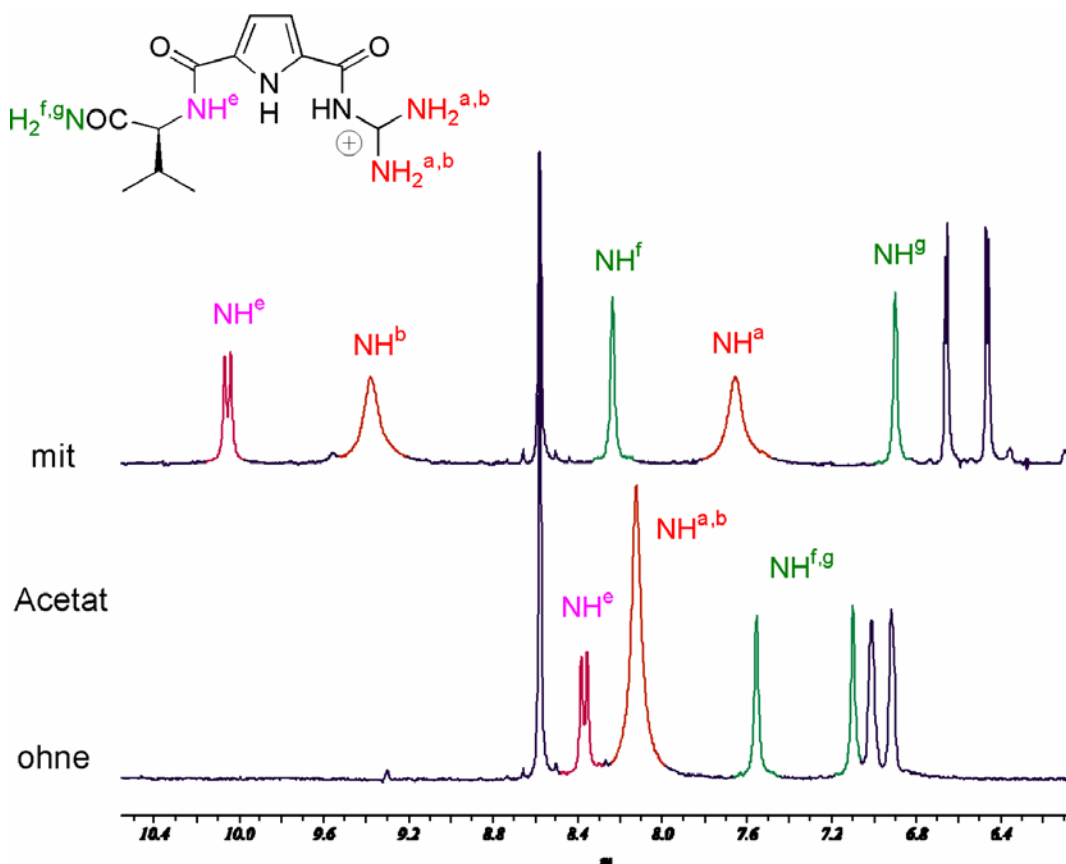
- Die zusätzliche Amid-Gruppe in den Rezeptoren **21** und **25** erhöht die Bindungskonstante um einen Faktor 5 gegenüber **22** ( $K = 770$  und  $690 \text{ M}^{-1}$ ).
- Im Falle des Valin-substituierten Rezeptors **27** ist erneut eine deutliche Erhöhung der Bindungskonstanten um einen Faktor 2 gegenüber **21** und **25** zu beobachten ( $K = 1610 \text{ M}^{-1}$ ).



**Abb. 22:** Thermodynamische Bindungsstudien zur Komplexbildung von Alanincarboxylat durch unterschiedliche Guanidiniumcarbonylpyrrol-Rezeptoren: Oben sind die NMR-Titrationskurven (300 MHz, 40 % Wasser in Dimethylsulfoxid- $d_6$ ; 27 ( $\Delta$ ), 21 ( $\nabla$ ), 25 ( $\bullet$ ), 26 ( $\diamond$ ), 22 ( $\nabla$ ) und 24 ( $\blacksquare$ )) und unten die daraus berechneten Bindungskonstanten (in  $\text{M}^{-1}$ ) gezeigt.

Somit ist die Bindung bei dem von Valin abgeleiteten Rezeptor **27** auf Grund der zusätzlichen Wasserstoffbrücken zwischen dem Carboxylat und dem Pyrrol-NH sowie den Amid-NH in der Seitenkette in wässrigem Dimethylsulfoxid um einen Faktor 30 stärker als mit dem N-Acetylguanidinium-Kation **24**. Die im Vergleich zu den einfacheren Rezeptoren **21** und **25**

noch einmal signifikant erhöhte Komplexstabilität deutet darauf hin, dass auch die terminale Carboxamid-Gruppe an der Bindung des Carboxylats beteiligt ist. Folgerichtig zeigen die NMR-Untersuchungen eine deutliche Tieffeldverschiebung eines der beiden *NH*-Protonen bei der Zugabe von Acetat zur Lösung des Rezeptors **27** (Abbildung 23).<sup>[61]</sup>

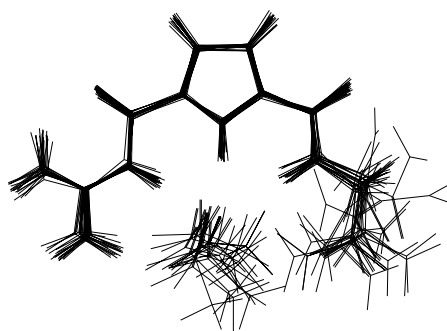


**Abb. 23:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ ) des Rezeptors **27** (Pikratsalz) mit (oben) und ohne (unten) zugesetztem Acetat: Deutlich zu sehen sind die durch die Komplexbildung hervorgerufenen Signalverschiebungen der Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen *a* sowie der beiden Amid- $\text{NH}$  *e* und *f*.

Interessanterweise findet eine derartige Bindungsbeteiligung der terminalen Carbamoyl-Gruppe der Seitenkette bei dem vom Glycin abgeleiteten Rezeptor **26** nicht statt.<sup>[61]</sup> Dieser Rezeptor weist eine ähnlich große Bindungskonstante auf ( $K = 680 \text{ M}^{-1}$ ) wie das Ethyl- bzw. Butyl-Derivat **21** bzw. **25** ( $K = 770$  and  $690 \text{ M}^{-1}$ ). Möglicherweise ist hier die höhere Flexibilität der unsubstituierten Seitenkette verantwortlich dafür, dass etwaige positive Bindungsbeiträge durch die Beteiligung der terminalen Carboxamid-Gruppe an der Komplexbildung des

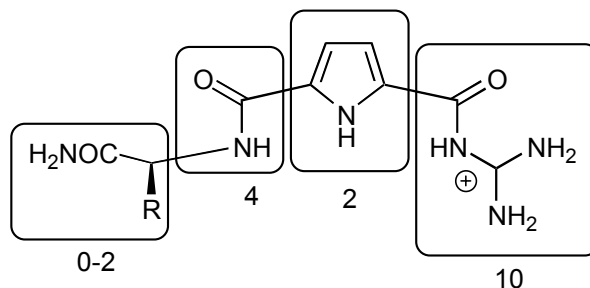


Carboxylats durch ungünstige entropische Faktoren kompensiert werden.<sup>[96-101]</sup> Diese Annahme wird auch durch eine Molekular-Dynamik-Rechnung gestützt, die in der Tat eine hohe Flexibilität der Glycinseitenkette in **26** anzeigte (Abbildung 24). Im zeitlichen Verlauf der Simulation wurden nur wenige Strukturen gefunden, bei denen die terminale Carbamoyl-Gruppe an der Bindung des Carboxylats beteiligt ist, während alle anderen Bindungswechselwirkungen über den gesamten Zeitraum stabil blieben.



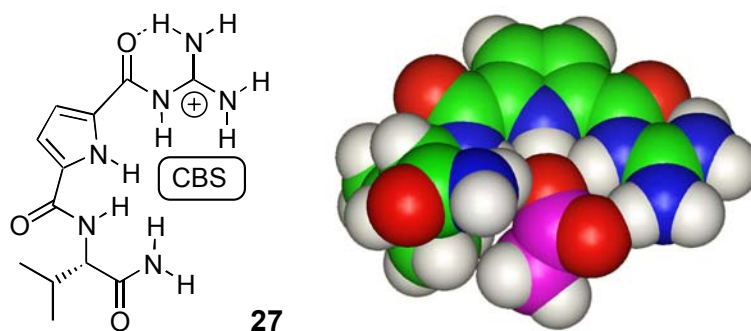
**Abb. 24:** Überlagerung von 25 aus einer MD-Simulation berechneten Strukturen des Komplexes zwischen dem Glycinderivat **26** und Acetat: Die terminale Carbamoyl-Gruppe auf der rechten Seite des Rezeptors weist eine hohe Flexibilität im Komplex auf.

Die nachfolgende Abbildung 25 enthält die aus diesen systematischen thermodynamischen Untersuchungen abgeschätzten semiquantitativen Beiträge ( $\Delta G$  in  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) der einzelnen Wechselwirkungen zur Gesamtkomplexierung für diese Rezeptorklasse.<sup>[61]</sup>



**Abb. 25:** Aus NMR-Bindungsstudien abgeleitete semiquantitative Energiebeiträge einzelner Wechselwirkungen zur Gesamtkomplexierung ( $\Delta G$  in  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Mit der Entwicklung der Guanidiniocarbonylpyrrole ist es *Schmuck* gelungen, ein Carboxylat-Bindungsmotiv zu erzeugen, das auch in hochpolaren bis hin zu wässrigen Lösungen Carboxylat-Substrate effizient zu binden vermag. Die Assoziation beruht dabei auf einer Kombination verschiedener schwacher Wechselwirkungen wie der Salzbrücke zwischen dem Acylguanidinium-Kation und dem anionischen Carboxylat und mehreren Wasserstoffbrücken unter Beteiligung der Pyrrol- und der verschiedenen Amid-NH-Protonen in dem in polarer Umgebung zudem noch günstig präorganisierten Rezeptormolekül. Das aus NMR-Komplexierungsstudien in Kombination mit Kraftfeldrechnungen ermittelte Bindungsmuster dieser Rezeptorklasse ist in nachfolgender Abbildung noch einmal schematisch am Beispiel des Komplexes aus dem Rezeptor **27** und Acetat zusammengefasst.



**Abb. 26:** Vorgeschlagener Bindungsmodus für die Komplexierung von Carboxylaten durch den Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptor **27** (links: schematische Darstellung; CBS = Carboxylat-Bindungsstelle; rechts: berechnete Struktur mit gebundenem Acetat).

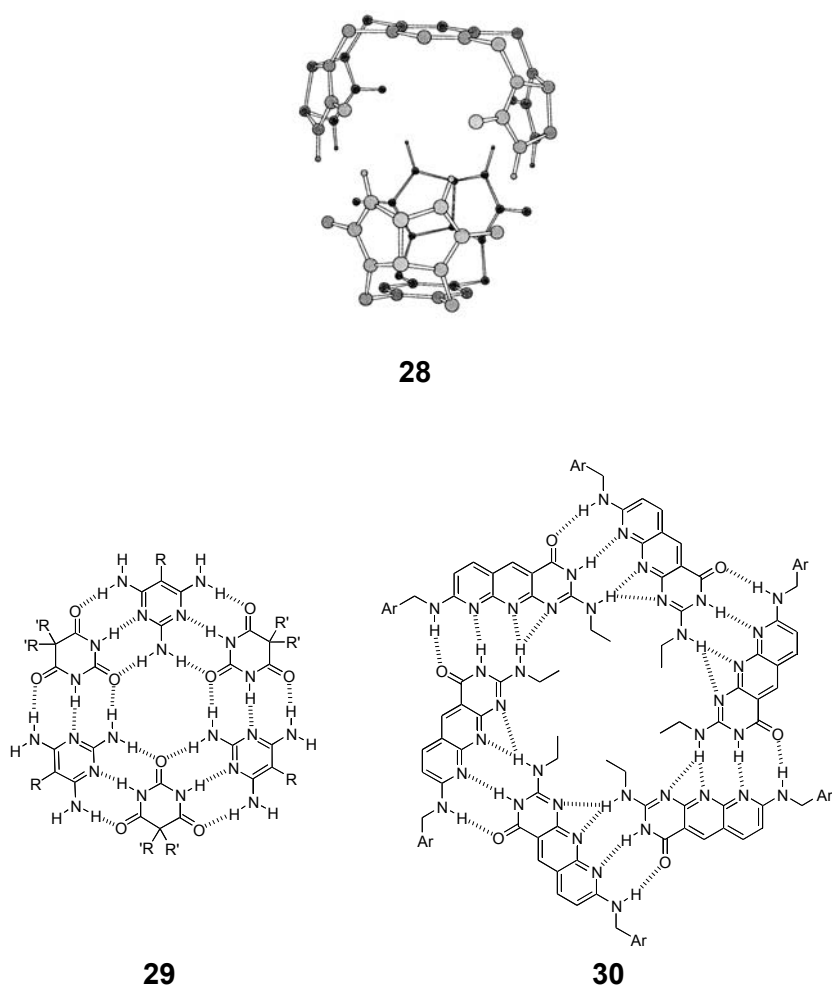
Mit dem von *Schmuck* entwickelten Guanidiniocarbonylpyrrolen steht also ein Bindungsmotiv zur Verfügung, das sowohl aus struktureller wie auch thermodynamischer Sicht als Baustein für den im Rahmen dieser Arbeit angestrebten Peptidrezeptor zur Bindung des anionischen C-Terminus des Zielsubstrats *D*-Alanin-*D*-Alanin geeignet erscheint.

## 3.2 Selbstorganisierende Systeme

Die durch schwache Wechselwirkungen induzierte Selbstorganisation einzelner Moleküle führt in vielen Fällen zur Bildung von komplexen Überstrukturen.<sup>[3, 4, 27-33]</sup> Derartige supramolekulare Aggregationsprozesse sind auch in natürlichen Systeme von großer Bedeutung, beispielsweise beim Aufbau der DNA,<sup>[102]</sup> der molekularen Struktur des Tabak-Mosaik-Virus<sup>[103]</sup> oder der Bildung von tödlichen Proteinablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimerschen Krankheit.<sup>[34-39]</sup> Seit einigen Jahren wird daher zunehmend versucht, die solchen Selbstaggregationen zugrunde liegenden Prinzipien besser zu verstehen. Hier bietet sich zunächst das Studium kleiner, künstlich entworfener selbstorganisierender Systeme an, deren Eigenschaften sich mit Hilfe physikalisch-organischer Methoden im Gegensatz zu den oft zu komplexen natürlichen Vorbildern sehr viel detaillierter studieren lassen. Die Ergebnisse solcher Arbeiten sind für beide Projekte der vorliegenden Arbeit, die Entwicklung eines Peptidrezeptors sowie die Erzeugung und Untersuchung selbstkomplementärer Systeme, von Interesse und können Anhaltspunkte für die Bedeutung verschiedener schwacher Wechselwirkungen liefern. Für die eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet stellen insbesondere die von *Schmuck* entwickelten selbstassoziiierenden Systeme auf Basis des neuartigen Guanidiniumcarbonylpyrrol-Bindungsmotivs den Startpunkt dar und liefern die Grundlage für den Entwurf eines geeigneten neutralen selbstkomplementären Zwitterion-Analogons, dessen Bindungsverhalten im Vergleich zu denen seines zwitterionischen Vorbilds Aufschluss über die Bedeutung der isolierten ionischen Wechselwirkung abzüglich der Wasserstoffbrücken liefern soll.

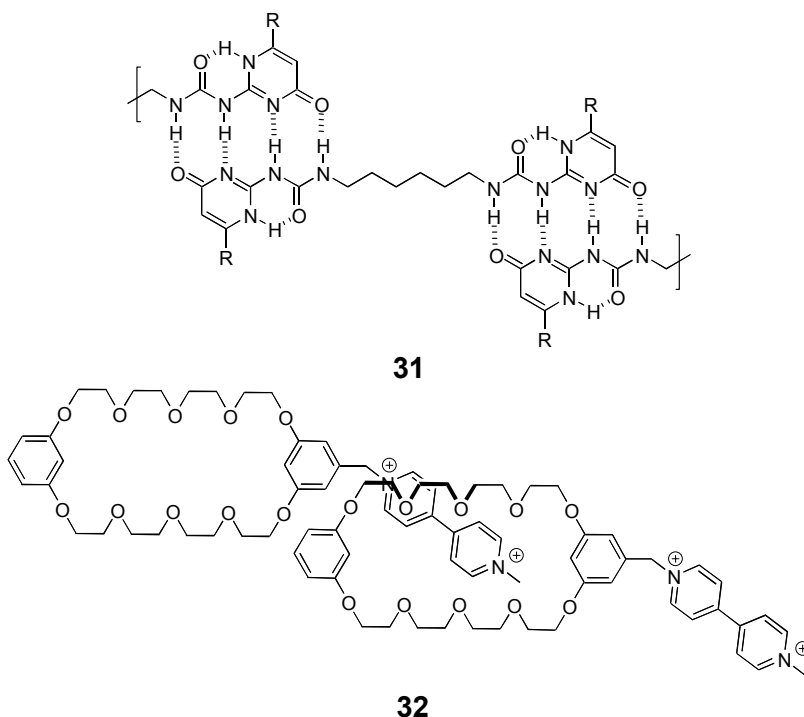
### 3.2.1 Stand der Forschung

Die meisten bisher bekannten künstlichen selbstassoziiierenden Systeme nutzen die nur in wenig polarer Umgebung ausreichend stabilen Wasserstoffbrücken zur Bindung der einzelnen Monomerbausteine untereinander. So sind sowohl *Rebeks* supramolekulare Tennisbälle **28**<sup>[104-106]</sup> als auch *Whitesides*<sup>[107]</sup> oder *Zimmermans*<sup>[108]</sup> hexameren Rosetten **29** und **30** nur in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform stabil und zerfallen bereits bei Zugabe geringer Mengen Dimethylsulfoxid.<sup>[109]</sup>



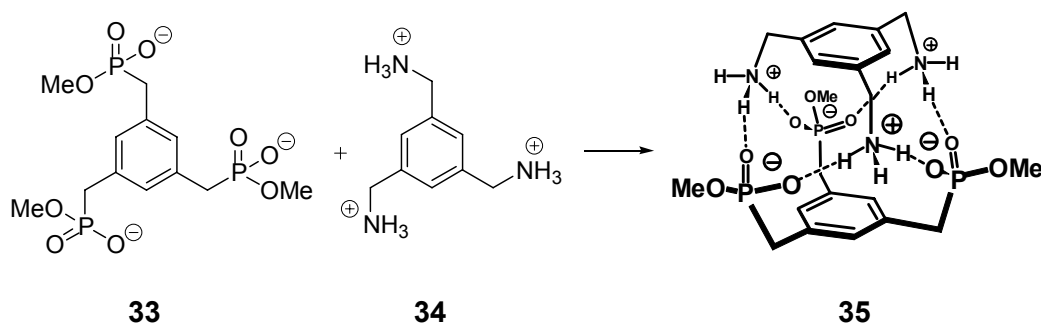
**Abb. 27:** Beispiele für selbstaggregierende Systeme: Alle Aggregate **28-30** sind nur in Chloroform stabil und zerfallen bei Zugabe geringer Mengen Dimethylsulfoxid.

Die von *Meijer* entwickelten supramolekularen Harnstoff-Pyrimidon-Polymere **31** werden ebenfalls durch ein komplementäres Netzwerk von mehreren Wasserstoffbrückendonor- und akzeptorpositionen zusammengehalten und zeigen entsprechend ebenfalls nur in unpolaren Lösungsmitteln ausgeprägte Aggregation.<sup>[110-113]</sup> Auch die von *Stoddard*<sup>[114, 115]</sup> bzw. *Gibson*<sup>[116, 117]</sup> vorgestellten selbstkomplementären Paraquat-Kronenether-Monomere **32**, bei denen die supramolekulare Wechselwirkung auf  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung beruht, bilden nur in Aceton oder Acetonitril stabile supramolekulare Polymere (Abbildung 28).



**Abb. 28:** Supramolekulare Polymere **31** und **32**: In unpolaren Lösemitteln assoziieren die jeweiligen Monomere unter Bildung linearer Polymere.

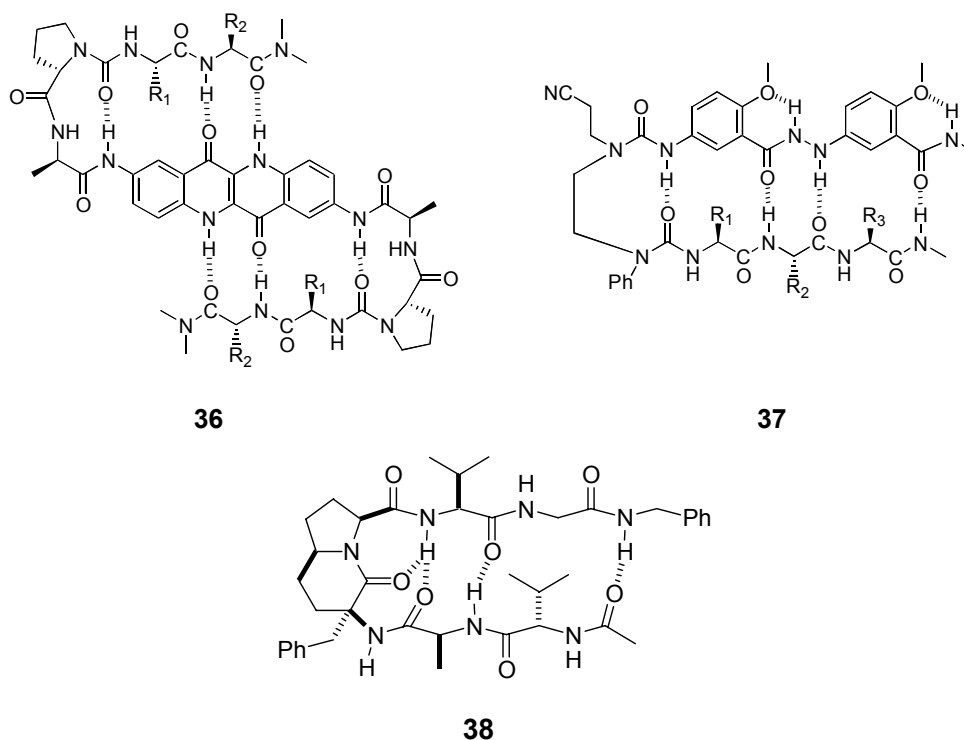
Beispiele für Selbstaggregationsprozesse auch in polaren bis hin zu wässrigen Lösungsmitteln, die nicht auf der im Vergleich zu Wasserstoffbrücken oder elektrostatischen Wechselwirkungen wesentlich stabileren koordinativen Metall-Ligand-Bindung<sup>[118-121]</sup> beruhen, existieren bisher nur wenige. Eine ausreichend stabile Aggregation auch in wässriger Lösung wird in den bekannten Fällen erst durch ausgeprägte hydrophobe oder eine Häufung ionischer Wechselwirkungen möglich.<sup>[122]</sup> So entsteht die von *Schrader* entwickelte molekulare Kapsel **35** durch die Assoziation eines Tris-Phosphonat-Anions **33** mit einem Tris-Ammonium-Kation **34** (Abbildung 29).<sup>[123]</sup>



**Abb. 29:** Eine von *Schrader* entwickelte selbstorganisierende molekulare Kapsel **35**.

Ein der Selbstassoziation verwandtes Phänomen bilden intramolekulare Faltungsprozesse von flexiblen Molekülen, die über geeignete komplementäre Bindungsstellen zur dauerhaften Stabilisierung der gefalteten Konformation verfügen. Untersuchungen in den letzten Jahren haben zu einer Reihe von synthetischen Modellsystemen geführt, die intramolekular bestimmte vorgegebene Sekundärstrukturen einzunehmen vermögen.<sup>[96-101]</sup> Solche Systeme, in denen die Bindungsstellen in einem einzigen Molekül vereint sind und der Prozess der Selbstorganisation daher aus entropischer Sicht besonders begünstigt ist, sind ebenfalls zum Studium einzelner schwacher Wechselwirkungen geeignet. So werden Bindungsstellen, die bereits intramolekular zu keiner ausreichend starken Wechselwirkung in der Lage sind, auch im intermolekularen Fall kaum zu einer effizienten Assoziation führen. Für die eigenen Arbeiten zur Entwicklung eines Peptidrezeptors, dessen Wechselwirkung mit seinem Substrat u. a. auch über amidische Wasserstoffbrückenbindungen erfolgen soll, sind insbesondere die Untersuchungen zu  $\beta$ -Faltblattstrukturen von Interesse.

So hat *Kemp* starre aromatische Template verwendet, um mit deren Hilfe in acyclischen Molekülen wie **36** Peptidstränge zu antiparallelen  $\beta$ -Faltblättern anzuordnen.<sup>[124-126]</sup> Einen ähnlichen Ansatz verfolgten auch *Nowick* mit seinen Oligoharnstoffen **37**<sup>[96, 98, 100, 101]</sup> und *Gennari*, der bicyclische Lactame **38** als  $\beta$ -Schleifenmotive einsetzte (Abbildung 30).<sup>[127]</sup>



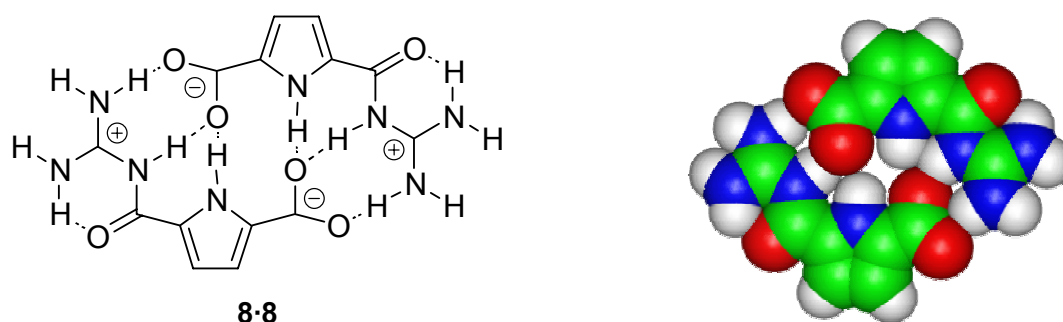
**Abb. 30:** Selbstfaltende Moleküle **36-38**, deren  $\beta$ -Faltblattstrukturen durch intramolekulare Wasserstoffbrücken induziert und stabilisiert werden.

Die beschriebenen Systeme bilden die jeweiligen charakteristischen Konformationen jedoch wiederum nur in wenig polaren Lösungsmitteln wie Chloroform aus, da auch durch diese Template die gewünschte Molekülfaltung lediglich durch Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. Erst in der jüngeren Vergangenheit gelang es *Seebach*<sup>[128]</sup> und *Gellman*,<sup>[129]</sup> in Form von  $\beta$ -Peptiden Verbindungen zu erzeugen, die auch noch in wässrigem Milieu definierte Sekundärstrukturen wie  $\alpha$ -Helices und  $\beta$ -Faltblätter einnehmen.<sup>[130, 131]</sup>

Die hier vorgestellten Beispiele zeigen, dass es in der Tat möglich ist, auf Basis verschiedener schwacher Wechselwirkungen selbstorganisierende Systeme zu entwickeln. Bisher ist die große Mehrzahl solcher supramolekularer Assoziate jedoch nur in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Acetonitril stabil und zerfällt bei Zusatz geringer Mengen Methanol, Dimethylsulfoxid oder Wasser meist vollständig. Die zentrale Herausforderung liegt also nach wie vor darin, neue Bindungsmotive zu finden, die auch in hochpolarer Umgebung stabile Komplexe auszubilden vermögen.

### 3.2.2 Selbstorganisation auf Basis der Guanidiniumcarbonylpyrrol-Carboxylat-Wechselwirkung

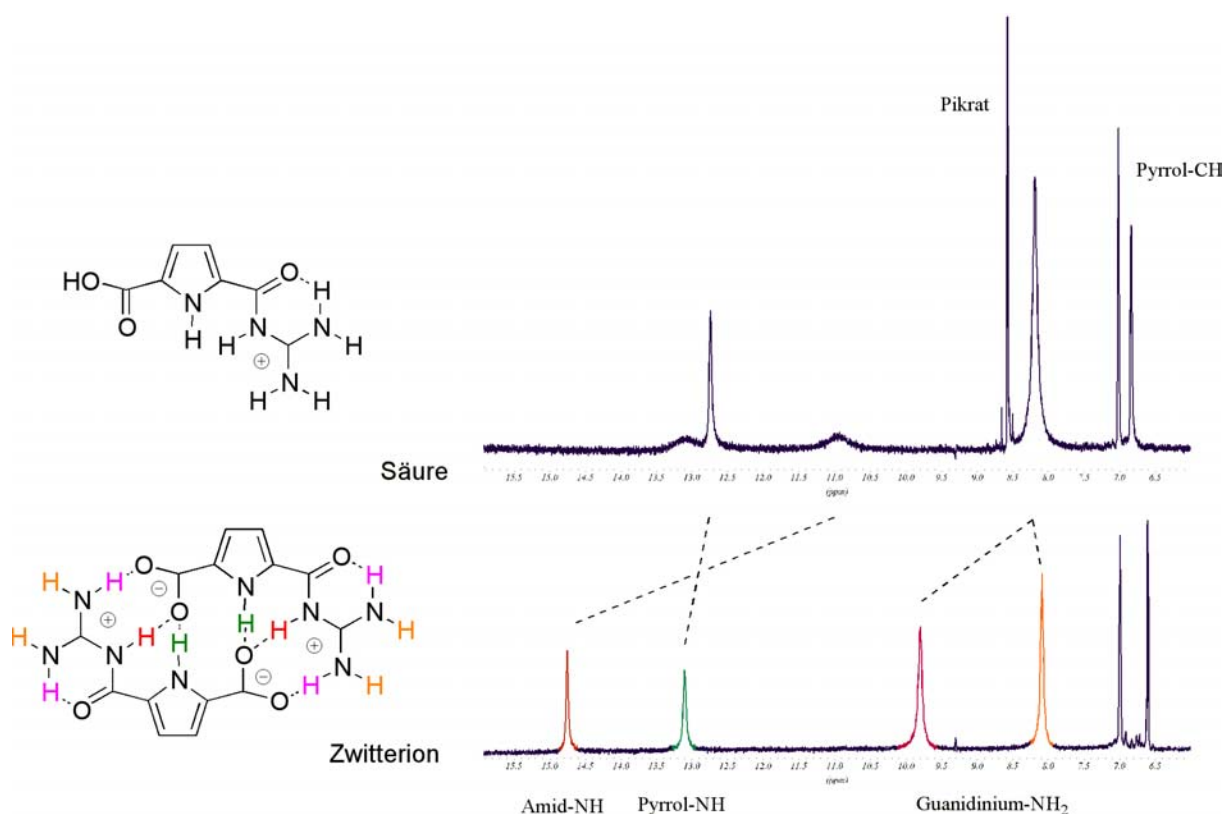
Vor kurzem wurden mit den sogenannten Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterionen von *Schmuck* selbstorganisierende Systeme hergestellt, die über die Ausbildung von Wasserstoffbrücken hinaus zu weitaus wirkungsvolleren ionischen Wechselwirkungen befähigt sind und auch noch in hochpolaren Lösungsmitteln wie wässrigem Dimethylsulfoxid starke Wechselwirkungen aufweisen.<sup>[67]</sup> So bildete das starre Zwitterion **8** in Dimethylsulfoxid äußerst stabile Dimere, die durch ein komplementäres Netzwerk von Salz- und Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden (Abbildung 31). Einblicke in die Struktur des Selbstassoziates lieferten Röntgenstruktur- und NMR-Untersuchungen. Dabei zeigte sich, dass das Zwitterion **8** im Festkörper als perfekt planares Dimer vorliegt und das erwartete zweifache Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zwischen je einer kationischen Guanidiniocarbonylpyrrol-Gruppierung und der anionischen Carboxylat-Funktion des zweiten Moleküls im Dimer-Komplex verwirklicht ist.



**Abb. 31:** Strukturformel und Röntgenstruktur des dimeren Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterions **8**.

NMR-Untersuchungen der zwitterionischen Verbindung **8** auch in polarer Lösung ließen ebenfalls auf die Ausbildung eines sehr stabilen dimeren Komplexes in Analogie zur Struktur im Festkörper schließen (Abbildung 32). So zeigte das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der protonierten Säure von **8** (Pikratsalz in Dimethylsulfoxid- $d_6$ ) lediglich die für ein einfaches Acylguanidinium-Kation erwarteten Signale.<sup>[71]</sup> Ein breites Signal bei  $\delta = 8.2$  ppm für die vier Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen, ein Singulett für das Pyrrol- $\text{NH}$  bei  $\delta = 12.7$  ppm und breite Signale für das Guanidiniumamid- $\text{NH}$  und das Carboxylproton bei  $\delta = 11.1$  und  $13.2$  ppm. Im Vergleich dazu fand *Schmuck* im NMR-Spektrum des Zwitterions **8** signifikante Tieffeldverschiebungen: Das Signal für die Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen spaltete in zwei Signale bei  $\delta = 8.1$  und  $9.8$  ppm auf; das Guanidiniumamid- $\text{NH}$  wurde um fast 4 ppm zu  $\delta = 14.8$  ppm und auch das Pyrrol- $\text{NH}$  um etwa 0.4 ppm zu  $\delta = 13.1$  ppm verschoben. Diese Signalverschiebungen belegten eine intermolekulare Komplexierung des Carboxylates durch das Guanidiniocarbonylpyrrol-Kation, wobei mit Blick auf die im Festkörper beobachtete dimere Anordnung auch in Lösung die Ausbildung eines Dimers als sicher erscheint. Diese sind in Dimethylsulfoxid so stabil, dass unter den zugänglichen experimentellen Bedingungen eine direkte Bestimmung der Assoziationskonstante nicht möglich war. Weder bei extremer Verdünnung noch bei Temperaturerhöhung konnte ein Aufbrechen der Aggregate im NMR-Spektrum beobachtet werden.

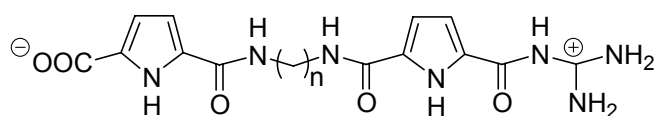




**Abb. 32:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Säure und des Zwitterions von **8** (300 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ ): Die Selbstassoziation des Zwitterions **8** bedingt signifikante Signalverschiebungen relativ zur protonierten Form.

Um dennoch zumindest einen Hinweis auf die Stabilität der Dimere zu erhalten, wurde die Assoziationskonstante von Acetat mit dem Guanidiniumcarbonylpyrrol **22** experimentell durch NMR-Titration bestimmt (siehe Kapitel 3.1, Abbildung 20). Wie sich aus der in Dimethylsulfoxid gemessenen Bindungsisotherme ergibt, ist bereits diese Ionenpaarbildung äußerst stabil. Man beobachtete dort lediglich einen linearen Anstieg der Signalverschiebung bis zu einem Verhältnis von Anion zu Kation von 1:1 und dann keine weiteren Veränderungen. Neben dem eindeutigen Nachweis einer 1:1-Stöchiometrie für den Guanidiniumcarbonylpyrrol-Acetat-Komplex ließ sich aus dem Kurvenverlauf für die Ionenpaarbildung nur eine Untergrenze von etwa  $K_{\text{dim}} \approx 10^6 \text{ M}^{-1}$  ableiten. Für die Dimerisierung des Zwitterions **8** ergab sich somit - unter Vernachlässigung etwaiger kooperativer Effekte - eine untere Dimerisierungskonstante von  $K_{\text{dim}} \approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$  in Dimethylsulfoxid. Theoretische Rechnungen deuteten zudem darauf hin, dass auf Grund positiver Dipol- und Ladungswechselwirkungen bei der Dimerisierung merkliche Synergien auftreten sollten,<sup>[108, 132, 133]</sup> so dass von einer noch größeren tatsächlichen Bindungskonstanten ausgegangen werden kann.

Im Gegensatz zu derart starren Zwitterionen wie **8** sollte das Selbstorganisationsverhalten von flexiblen Zwitterionen deutlich vielfältiger sein. Zu diesem Zweck wurden von *Schmuck* Zwitterionen des Typs **39**, bei denen Carboxylat und Guanidiniocarbonylpyrrolgruppe durch eine Alkylkette variabler Länge miteinander verbunden sind, hergestellt und auf ihre Selbstaggregation hin untersucht (Abbildung 33).<sup>[134]</sup>

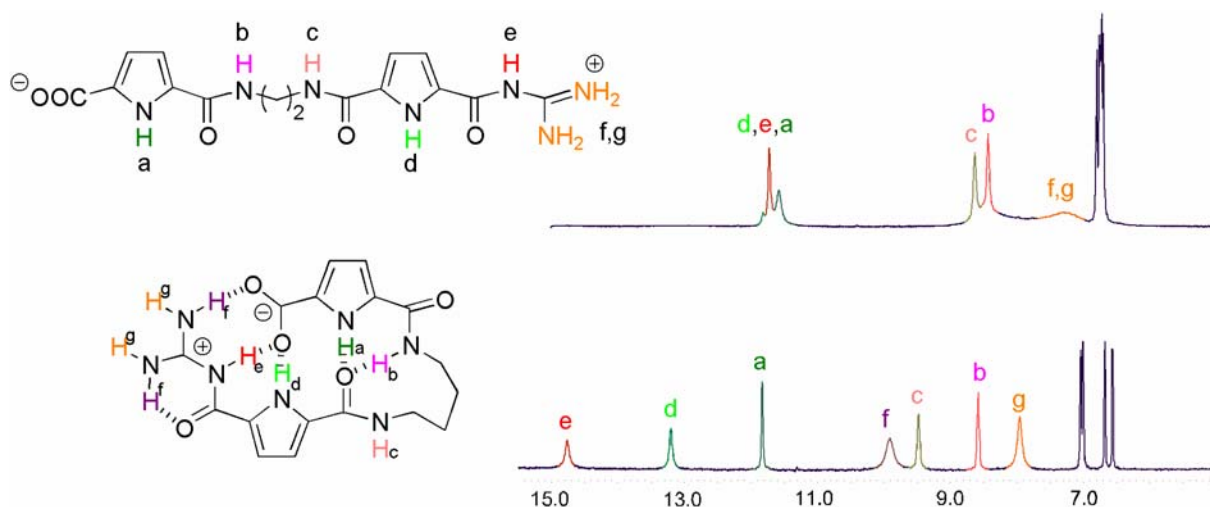


**39a** mit  $n = 2$

**39b** mit  $n = 4$

**Abb. 33:** Aliphatisch verbrückte Carboxylat- und Guanidiniocarbonyl-Gruppen in **39a,b**.

Während das NMR-Spektrum der Verbindung **39a** mit einer  $C_2$ -Kette zwischen Carboxylat und Guanidiniumkation in Dimethylsulfoxid keine Hinweise auf eine Selbstorganisation lieferte, beobachtete *Schmuck* im Spektrum des mit einer  $C_4$ -Kette eigentlich wesentlich flexibleren Zwitterions **39b** eine deutliche Anzeichen für eine Selbstassoziation (Abbildung 34). Die beobachteten  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen entsprechen dabei exakt denen, die schon bei der Komplexierung zwischen Carboxylaten und Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptoren - wie oben für das Dimer beschrieben - gefunden wurden.<sup>[67]</sup>



**Abb. 34:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ ) der beiden Zwitterionen **39a** und **39b**: Die unterschiedlichen relativen Signallagen bestätigen eindeutig eine intramolekulare Komplexierung der Carboxylat-Gruppe durch das Guanidiniocarbonylpyrrol-Kation im Falle von **39b**.

Wie mit Hilfe theoretischer Rechnungen gezeigt werden konnte, ist die  $C_4$ -Kette als Abstandhalter lang und flexibel genug, um eine Rückfaltung des Moleküls zu ermöglichen: Es kommt zur Ausbildung einer intramolekularen Schleife. Die  $C_2$ -Kette hingegen ist zu kurz, um eine derartige intramolekulare Selbstassoziation zwischen Carboxylat und Guanidinium-Kation zu ermöglichen.

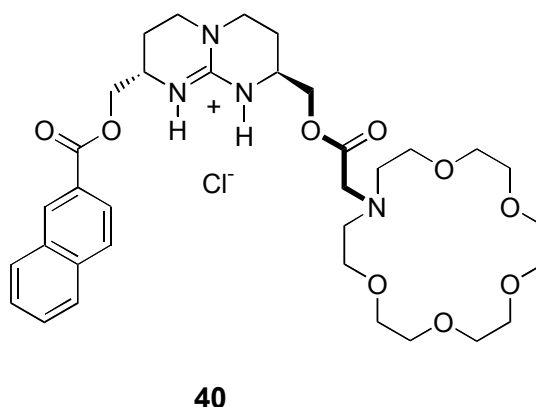
Die Arbeiten von *Schmuck* zeigen, dass die Implementierung ionischer Wechselwirkungen in geeignete Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zu auch noch in hochpolaren Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid stabilen Selbstorganisationen sowohl in Form von Selbstassoziation als auch Selbstfaltung führen kann. Die zuvor beschriebenen Modellsysteme allein auf Basis von Wasserstoffbrücken hingegen führen nur in unpolarer Lösung zu stabilen Aggregaten, die jedoch bei Zugabe geringer Mengen polarer Lösungsmittel zerfallen.

### 3.3 Künstliche Rezeptoren für Aminosäuren und Peptide

Wichtige biologische Prozesse basieren auf der molekularen Erkennung, Bindung und Transformation von Oligopeptiden mit freiem C-Terminus durch natürliche Rezeptorsysteme. Beispiele liefern so unterschiedliche Vorgänge wie die Wirkungsweise des Antibiotikums Vancomycin,<sup>[41-48]</sup> die durch das *Ras*-Protein induzierten Onkogenese<sup>[135-138]</sup> oder die Ablagerung sogenannter Protein-Plaques bei der Alzheimerschen Krankheit.<sup>[34-39]</sup> Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist auf Grund der hohen konformativen Flexibilität von Peptiden sowie der insbesondere in polaren Lösungsmitteln oft geringen Bindungsstärke nicht-kovalenter schwacher Wechselwirkungen das gezielte Design von effizienten Peptidrezeptoren nach wie vor außerordentlich schwierig.<sup>[12, 13]</sup> In der chemischen Literatur existieren nur wenige Beispiele, in denen eine ausreichend starke Bindungswechselwirkung zwischen künstlichen Rezeptormolekülen und peptidischen Substraten gepaart mit einer hohen Substratspezifität auch in wässriger Umgebung verwirklicht werden konnte.

### 3.3.1 Stand der Forschung

Als erstem ist *de Mendoza* bereits Ende der 80er Jahre die Entwicklung chiraler bicyclischer Guanidinium-Kationen vom Typ **40** gelungen, die als Rezeptoren zur stereoselektiven Komplexierung von Aminosäuren in unpolaren organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan in der Lage sind (Abbildung 35).<sup>[139]</sup> Wie durch Flüssig-Flüssig-Extraktionen experimentell gezeigt werden konnte, weist der Rezeptor **40** eine signifikante Affinität zu *L*-Phenylalanin auf. Allerdings war die Löslichkeit von **40** in wässrigen Lösungsmitteln zu gering, um Untersuchungen zur selektiven Erkennung von Aminosäuren auch in polaren Lösungsmitteln durchzuführen.



**Abb. 35:** Stereoselektiver Aminosäure-Rezeptor **40** für die Erkennung und Bindung von *L*-Phenylalanin.

Seither ist eine Vielzahl von synthetischen Rezeptoren für Aminosäuren und kleine Peptide entwickelt worden.<sup>[140]</sup> Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um hohlraumartige oder schalenförmige Moleküle, die in ihrem Inneren Aminosäuren oder Dipeptide durch Wasserstoffbrücken zu den Amid-Gruppen des Peptid-Rückgrats zu binden vermögen.<sup>[141-148]</sup> Beispiele hierfür sind die makrocyclischen Rezeptoren von *Kilburn*,<sup>[142, 146, 147]</sup> die eine stereoselektive Erkennung *N*-geschützter Aminosäuren in Chloroform erlauben, und die Arbeiten von *Still*,<sup>[144, 145, 148, 149]</sup> der mit Hilfe kombinatorischer Verfahren  $C_3$ -symmetrische makrocyclische Peptidrezeptoren entwickelt hat. Auch hier gelingt die Komplexierung nur in wenig polaren Lösungsmitteln wie Chloroform.

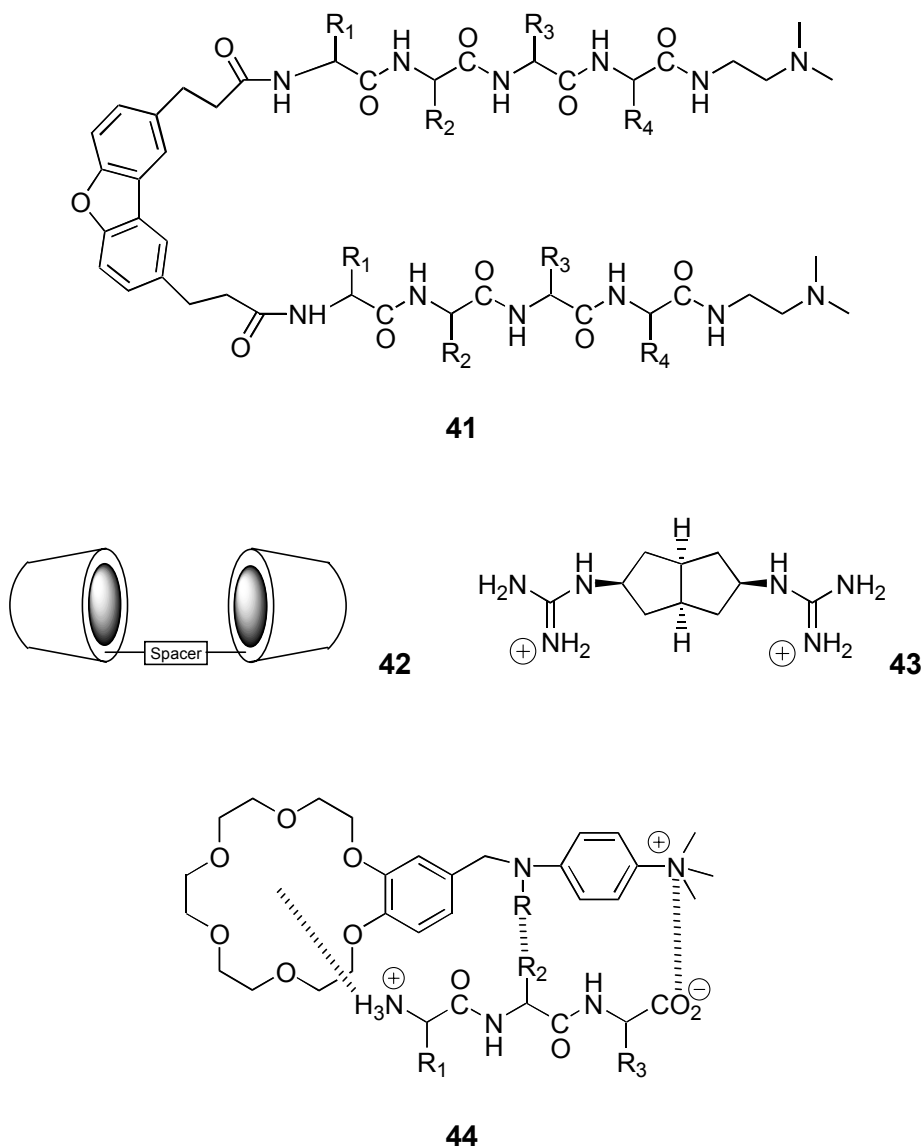
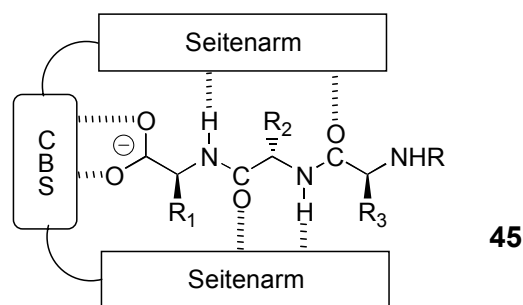


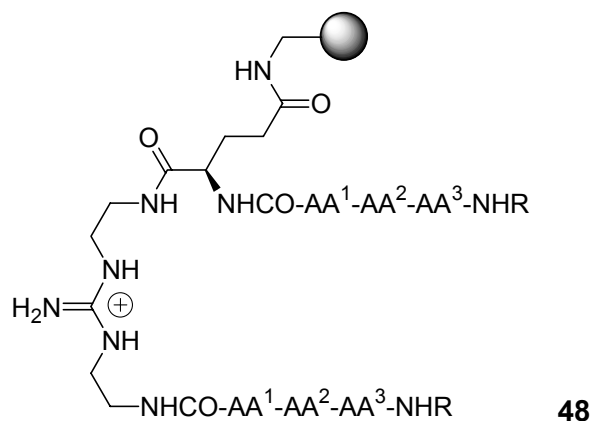
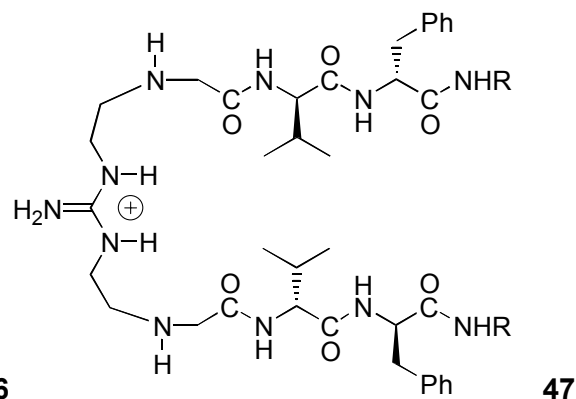
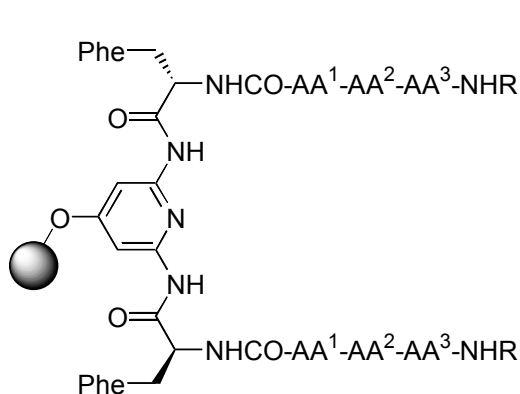
Abb. 36: Synthetische Rezeptoren 41-44 für die Bindung von Peptiden in polaren Lösungsmitteln.

Bis heute existieren nur wenige Beispiele für eine erfolgreiche Komplexierung von Aminosäuren oder kleinen Peptiden in wässriger Umgebung (Abbildung 37).<sup>[150-158]</sup> Bei diesen Peptidrezeptoren erfolgt die Bindung des Substrats entweder durch eine Vielzahl von *H*-Brücken zum Peptidrückgrat ( $\beta$ -Faltblatt-*Tweezer*-Rezeptoren des Typs **41** von Kelly<sup>[155]</sup> und Kilburn<sup>[158]</sup>), durch die Bindung hydrophober Seitenketten (*Breslows* auf Cyclodextrin-Dimeren basierende Rezeptoren vom Typ **42** für Cyclopeptide<sup>[152, 154]</sup>) oder durch zusätzliche ionische Wechselwirkungen mit geladenen Aminosäure-Seitenketten (*Hamiltons* Bis-Guanidinium-Rezeptoren wie z. B. **43**<sup>[153, 156]</sup> für die Erkennung von Aspartat-Resten auf

Peptidoberflächen<sup>[159-161]</sup>) bzw. mit den freien Termini des Peptids (Tripeptidrezeptor **44** von *Schneider*<sup>[151]</sup>). Von *Kilburns Tweezer*-Rezeptoren des allgemeinen Aufbaus wie in **45** wurden sowohl mit Hilfe kombinatorischer Verfahren eine Rezeptorbibliothek mit einer neutralen Kopfgruppe (Diamidopyridin) **46**<sup>[162, 163]</sup> als auch zunächst nur ein einzelner Rezeptor mit einer kationischen Guanidinium-Kopfgruppe **47**<sup>[158, 164]</sup> synthetisiert.



*CBS = Carboxylat-Bindungsstelle (ionisch oder neutral)*

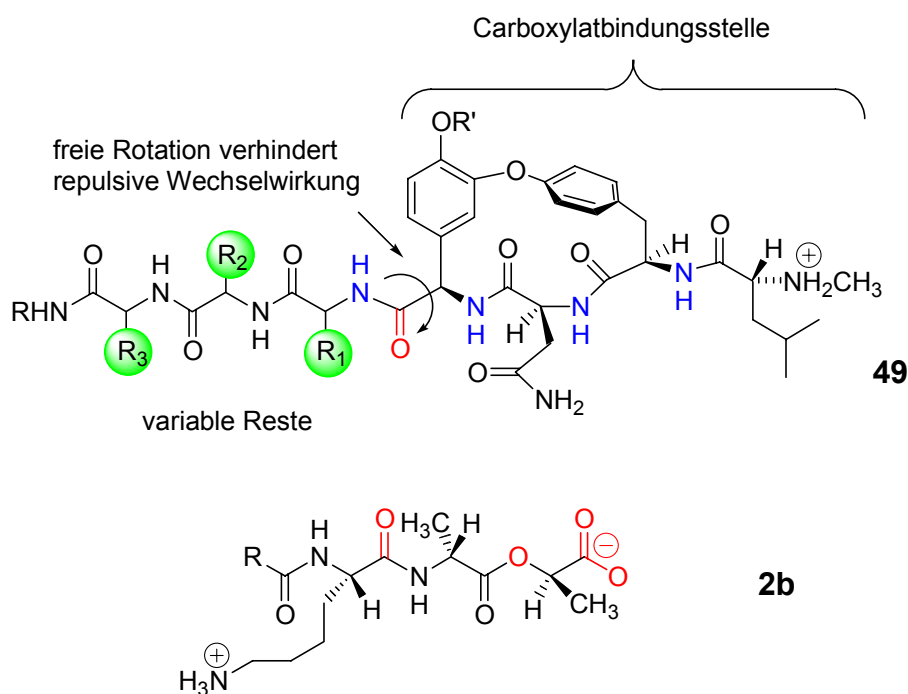


**Abb. 37:** Peptidrezeptoren **46-48** von Kilburn.

Da in Komplexen mit Rezeptor **46** keine ionischen Wechselwirkungen vorhanden sind, ist trotz zahlreicher Wasserstoffbrücken eine Komplexierung nur in Chloroform oder Acetonitril zu beobachten. Bereits ein Zusatz von 10 % Dimethylsulfoxid führt zum vollständigen Verlust der Bindung. Ähnlich schwach bindende *Tweezer*-Rezeptoren auf der Basis von Sulfonylpeptiden sind auch von *Gennari* und *Kilburn* vorgestellt worden.<sup>[165-167]</sup> Der geladene Rezeptor **47** bindet, ersten vorläufigen Untersuchungen auf Basis von UV-Titrationsexperimenten zufolge, Tripeptide in Wasser-Dimethylsulfoxid-Mischungen (80:20) hingegen mit Bindungskonstanten von etwa  $10^4 \text{ M}^{-1}$ . Kürzlich ist es der Gruppe um *Kilburn* gelungen, auch eine festphasengebundene Bibliothek eines kationischen Guanidium-*Tweezer*-Rezeptors vom Typ **48** zu synthetisieren und in Wasser-Dimethylsulfoxid-Mischungen gezielt gegen einzelne tripeptidische Substrate zu testen.<sup>[168]</sup> UV-spektroskopische Bindungsstudien eines in diesem Screening identifizierten und anschließend separat synthetisierten Rezeptormoleküls ( $\text{AA}^1\text{-AA}^2\text{-AA}^3$ : *L*-Pro-*L*-Leu-*L*-Met) ergaben in 15 % Dimethylsulfoxid in Wasser mit einem hydrophoben Tripeptid (*L*-Asp(*Ot*-Bu)-*L*-Ser(*Ot*-Bu)-*L*-Val) Assoziationskonstanten von ebenfalls rund  $10^4 \text{ M}^{-1}$ . Ein Screening dieser Rezeptorbibliothek gegen das Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin als ein für die medizinische Forschung interessantes biologisches Substrat ergab hingegen keine zufrieden stellenden Resultate. Eine experimentelle Charakterisierung der Struktur der Komplexe, die genaue Bestimmung der Bindungsstärken und die Erklärung der im Screening gegen eine festphasengebundene Tripeptidbibliothek beobachteten Selektivitäten erfolgten bisher allerdings nicht. Die Bindungsselektivitäten all dieser Rezeptoren sind im Wesentlichen zufällig und nicht vorhersagbar und damit eher durch die experimentelle Zugänglichkeit des Rezeptormoleküls als durch gezielte Vorgaben bestimmt.

Als erstem ist es *Ellman* gelungen, basierend auf einem kombinatorischen Ansatz gezielt einen chemischen Rezeptor für ein vorgegebenes Substrat, die biologisch wichtige Tripeptidsequenz *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**2a**), zu entwickeln (Abbildung 38).<sup>[169]</sup> Der Entwurf der Rezeptorbibliothek **49** ist dabei deutlich dem natürlichen Vorbild Vancomycin entlehnt: Für die Bindung der negativ geladenen Carboxylat-Funktion wurde die gleiche Kopfgruppe verwendet, wie man sie auch im natürlichen Antibiotikum findet, so dass es sich hier um ein nur mit hohem synthetischen Aufwand zugängliches System handelt. Anstelle des hydrophoben, aromatischen hinteren Teils des Vancomycins findet sich ein variabler linearer Tripeptid-Baustein, der über die freie Carbonsäure-Funktion an die Carboxylat-Bindungsstelle angebunden ist. Mit Hilfe kombinatorischer Festphasensynthese wurde durch Verwendung verschiedener Aminosäuren eine Bibliothek mit etwa 39.000 unterschiedlichen Rezeptoren

erzeugt, die sich jeweils durch die Sequenz im Tripeptid-Teil unterscheiden. Die wirksamen Rezeptoren wurden in einem Fluoreszenz-Screening sowohl gegen das Tripeptid *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**2a**) als auch das Depsipeptid *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Lactat (**2b**) ermittelt und auf ihre Bindungseigenschaften untersucht. Die Komplexierung des Tripeptids **2a** ist dabei im besten Fall um etwa eine Zehnerpotenz schwächer als durch Vancomycin selbst. Während das natürliche Antibiotikum das Depsipeptid **2b**, das in gegen Vancomycin resistenten Bakterienstämmen als C-Terminus des zellwandbildenden Glycopeptids auftritt,<sup>[170, 171]</sup> um etwa einen Faktor 1000 schlechter bindet als das Tripeptid **2a**, unterscheiden sich die Bindungseigenschaften des synthetischen Rezeptors gegenüber beiden Substraten nur um etwa den Faktor 3. Die Selektivität der gefundenen Bindungsmotive gegenüber anderen Substratpeptiden wurde nicht untersucht. Eine ausgeprägte Sequenzselektivität ist hier jedoch nicht zu erwarten, da die Bindung im Wesentlichen über die Carboxylat-Bindungsstelle und unspezifische hydrophobe Wechselwirkungen zu erfolgen scheint, was an den nur geringen Unterschieden in den Bindungskonstanten strukturell sehr unterschiedlicher Rezeptoren gegenüber dem gleichen Substrat deutlich wird. Für einen potenziellen *in vivo*-Einsatz als Antiinfektiva erscheinen solche System wegen der vermutlich fehlenden Spezifität und Selektivität jedoch nicht geeignet.



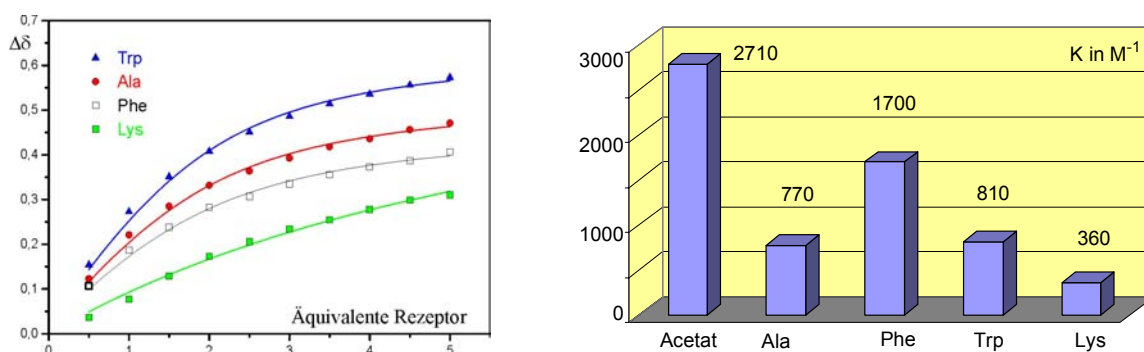
**Abb. 38:** Kombinatorische Rezeptorbibliothek **49** von Ellman zur Identifizierung geeigneter Rezeptoren für das Tripeptid *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**2a**) bzw. das Depsipeptid *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Lactat (**2b**).



Dennoch zeigen diese Arbeiten, dass es grundsätzlich möglich ist, mit Bindungsmotiven, die neben reinen Wasserstoffbrücken auch ionische und hydrophobe Wechselwirkungen ermöglichen, selbst in wässrigen Lösungsmitteln Aminosäuren und kleine Peptide durch synthetische Rezeptoren zu komplexieren. Die Ionenpaarbindung des C-Terminus eines kleinen Peptids mit einem kationischen Bindungsmotiv kann dabei in Kombination mit hydrophoben Wechselwirkungen die für eine ausreichend starke Komplexierung in wässrigen Lösungsmitteln nötige Bindungsenergie liefern, während zusätzliche sekundäre sterische Wechselwirkungen zwischen Rezeptor- und Peptidseitenketten die gewünschte Selektivität bedingen.

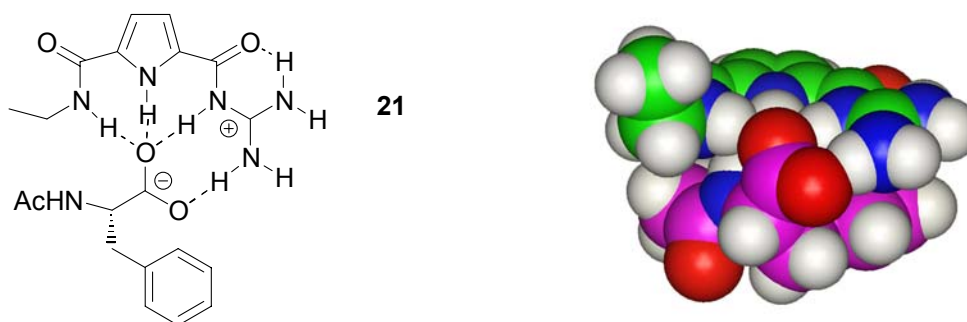
### 3.3.2 Peptidrezeptoren auf Basis von Guanidiniumcarbonylpyrrolen

In jüngster Vergangenheit ist es *Schmuck* gelungen, durch Erweiterung des bereits in Kapitel 3.1 vorgestellten Bindungsmotivs der Guanidiniumcarbonylpyrrole kleine Peptidrezeptoren zu entwickeln, die auch in hochpolaren bis hin zu wässrigen Lösungen Aminosäure-Substrate zu binden vermochten.<sup>[60]</sup> So konnte nachgewiesen werden, dass bei der Komplexierung von *N*-Acetyl-Aminosäurecarboxylaten durch den Ethylamid-substituierten Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptor **21** mit Bindungskonstanten über  $10^3 \text{ M}^{-1}$  in 40 % Wasser in Dimethylsulfoxid nicht nur eine sehr starke Bindung der Substrate erfolgte, sondern in Abhängigkeit von der Art der Aminosäure auch deutliche Stabilitätsunterschiede der gebildeten Komplexe auftraten. Die Assoziationskonstante für die Bindung von *D/L*-Phenylalanin ist mit  $K = 1700 \text{ M}^{-1}$  um den Faktor 2.2 größer als die von *D/L*-Alanin ( $K = 770 \text{ M}^{-1}$ ); die von *D/L*-Lysin ( $K = 360 \text{ M}^{-1}$ ) hingegen um den Faktor 2 kleiner (Abbildung 39).



**Abb. 39:**  $^1\text{H}$ -NMR-Bindungsstudien zur Komplexierung verschiedener Aminosäurecarboxylate durch den Ethylamid-Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptor **21** (links: Bindungsisothermen, rechts: daraus berechnete Assoziationskonstanten; 300 MHz, 40 % Wasser in Dimethylsulfoxid- $d_6$ ).

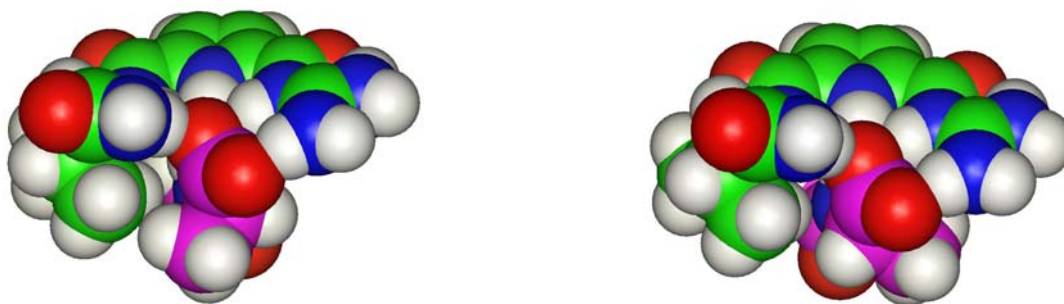
Diese Seitenkettenselektivität ließ sich mit Hilfe von Kraftfeldrechnungen (MacroModel 6.5, Amber\*, GB/SA-Solvation) auf struktureller Basis erklären. Im Gegensatz zu einfachen Carboxylaten wie Acetat oder Formiat ist der Komplex aus **21** mit einer *N*-acetylierten Aminosäure nicht mehr vollständig planar. Das Carboxylat ist aus der Ebene der Wasserstoffbrückendonoren herausgedreht, da es sonst vermutlich zu einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung zwischen der Acetamido-Gruppe und dem Rezeptor käme. Dadurch erfolgt die Ionenpaarbildung nicht mehr zu den *n*- sondern den  $\pi$ -Elektronen des Carboxylates.<sup>[172]</sup> Dies bedingt wahrscheinlich die gegenüber Acetat ( $K = 2790 \text{ M}^{-1}$ ) kleineren Bindungskonstanten für alle Aminosäuren. Bei den einzelnen Aminosäuren spielen dann neben rein sterischen auch zusätzliche attraktive Kationen- $\pi$ -Wechselwirkungen<sup>[173, 174]</sup> (Phenylalanin) und abstoßende elektrostatische Effekte (Lysin) eine Rolle: Im Falle des Phenylalanins kommt es bei der Komplexierung neben der primären Ionenpaarbildung zu einer planaren Stapelung der  $\pi$ -Systeme der Aminosäure und des Guanidinium-Kations (Abbildung 40). Diese Kationen- $\pi$ -Wechselwirkung stabilisiert den Komplex zusätzlich und bedingt die gegenüber Alanin höhere Bindungskonstante. Beim Lysin ist offensichtlich eine ungünstige elektrostatische Abstoßung zwischen der positiv geladenen Ammonium-Gruppe in der Seitenkette und dem ebenfalls positiv geladenen Rezeptor für die schlechtere Bindung verantwortlich.



**Abb. 40:** Komplexierung von Phenylalanin durch **21**: Attraktive Kationen- $\pi$ -Wechselwirkungen begünstigen die Bindung von Phenylalanin durch das Guanidiniocarbonylpyrrol-Kation **21** (links: schematische Darstellung; rechts: berechnete Struktur).

Anders als der achirale Ethylamid-substituierte Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptor **21** offenbarten um chirale Bausteine erweiterte Guanidiniocarbonyl-Rezeptoren von *Schmuck* nicht nur Seitenkettenselektivität, sondern zusätzlich auch Stereoselektivität gegenüber stereoisomeren Aminosäure-Substraten. So zeigte der chirale, vom *L*-Valin abgeleitete Rezeptor **27**

nicht nur unterschiedlich starke Wechselwirkungen mit in der Seitenkette verschiedenen Substraten, sondern vermochte auch *D*- und *L*-Aminosäuren eines Typs zu differenzieren, wobei die Art der Aminosäure bestimmt, welches Enantiomer bevorzugt wird: Bei Alanin und Tryptophan ist dies die *L*-Form, bei Phenylalanin die *D*-Form, wobei sich die beobachteten Assoziationskonstanten für die Enantiomere um den Faktor 1.2 (Phenylalanin und Tryptophan) bzw. 3 (Alanin) unterscheiden. Die gefundenen Ergebnisse ließen sich im Sinne des klassischen 3-Punkte-Modells zur chiralen Erkennung auf der Basis der berechneten Struktur der Komplexe erklären (Abbildung 41): Im Komplex aus *D*-Alanin und *L*-Rezeptor kommt es z. B. zu einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung zwischen der Methyl-Gruppe der Aminosäure und der Isopropyl-Gruppe des Rezeptors, was für die kleinere Bindungskonstante verantwortlich sein dürfte. In Übereinstimmung damit ist der Komplex aus der *D*-Aminosäure und dem chiralen Rezeptor **27** nur ähnlich stabil ( $K = 630 \text{ M}^{-1}$ ) wie mit dem achiralen Ethylamid-substituierten Rezeptor **21** ( $K = 770 \text{ M}^{-1}$ ), der keine sterisch anspruchsvolle Seitenkette enthält. Im Komplex mit der *L*-Aminosäure weist hingegen die Methyl-Gruppe in Richtung des Guanidinium-Kations und somit weg von der Isopropyl-Gruppe, so dass keine abstoßende sterische Wechselwirkung auftreten kann. Die Komplexbildungskonstante ist mit  $K = 1610 \text{ M}^{-1}$  entsprechend signifikant größer.



**Abb. 41:** Stereoselektivität bei der Komplexierung von *D*- und *L*-Alanin durch **27**: Im heterochiralen Komplex aus dem *L*-Rezeptor und *D*-Alanin (links) kommt es zu einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe der Aminosäure und der Isopropylgruppe des Rezeptors, die gegenüber dem homochiralen Komplex (rechts) zu einer deutlich kleineren Bindungskonstanten führt.

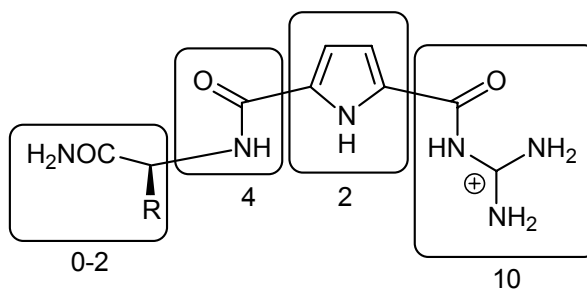
Diese Ergebnisse legten nahe, dass sich durch eine weitere Variation der Seitenkette am Rezeptor sowohl die Komplexstabilität insgesamt als auch die Stereoselektivität des Erkennungsprozesses weiter verbessern lassen sollten, und stellten den Ausgangspunkt für den Entwurf eines Rezeptors für das Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin im Rahmen der vorliegenden Arbeit dar (siehe Kapitel 2).

## 4 Spezieller theoretischer Teil

In den nachfolgenden Kapiteln werden die umfangreichen Synthesearbeiten zu den in Kapitel 2 als Zielmoleküle identifizierten Verbindungen und die Untersuchungen ihrer physikalisch-organischen Eigenschaften geschildert. Dabei liegt der Schwerpunkt zunächst auf der Herstellung geeigneter selbstassoziierender Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotive und verwandter Systeme auf Amidopyridin-Basis und dem Studium ihrer Bindungseigenschaften. Anschließend folgt die Beschreibung der Arbeiten zu der neuartigen hydrophoben Aminosäure mit einem Cyclotribenzylen-Gerüst als Seitenkette sowie deren Verknüpfung mit einer Guanidiniocarbonylpyrrol-Einheit als Carboxylat-Bindungsstelle hin zum fertigen Peptidrezeptor.

### 4.1 Physikalisch-organische Untersuchungen zum Guanidinium-carbonylpyrrol-Bindungsmotiv und verwandten Systemen

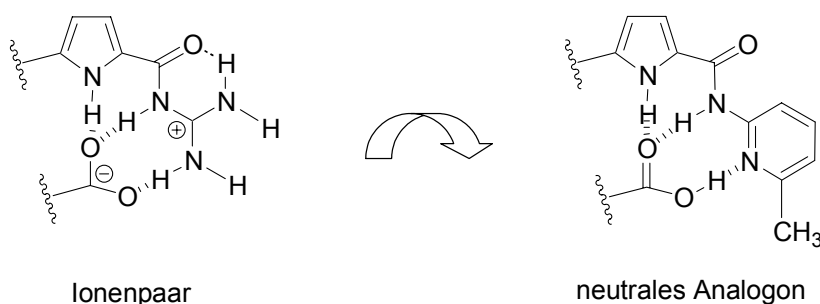
Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, ist *Schmuck* mit den kationischen Guanidiniocarbonylpyrrolen die Entwicklung eines neuartigen und auch in polaren Lösungsmitteln effizienten Bindungsmotivs für anionische Carboxylate gelungen. Durch die ebenfalls dort beschriebenen Untersuchungen der supramolekularen Eigenschaften des Rezeptormoleküls selbst sowie der schrittweise um einzelne Bindungsstellen reduzierten Minimalrezeptoren **21** bis **27** in wässrigem Dimethylsulfoxid konnten zudem erste semiquantitative Daten für die Beiträge einzelner Strukturelemente zur Gesamtkomplexierungsenergie des supramolekularen Assoziats gewonnen werden (Kapitel 3.1, Abbildung 22). Ergebnis war eine Art erster supramolekularer „Struktur-Wirkungsbeziehung“ zur Erklärung der Bindungseigenschaften der Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptoren (Abbildung 42).<sup>[61]</sup>



**Abb. 42:** Von Schmuck aus NMR-Bindungsstudien an Minimalrezeptoren abgeleitete semiquantitative Energiebeiträge einzelner Wechselwirkungen zur Gesamtkomplexierung ( $\Delta G$  in  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Auf Grund der Struktur der dort untersuchten Rezeptormodelle konnte dabei nur der Beitrag der kationischen Acylguanidinium-Gruppe zur Bindung als Ganzes geklärt werden. Eine Auftrennung dieses Bindungsenergiebeitrags in eine isolierte ionische Wechselwirkung auf der einen sowie in eine rein wasserstoffbrückenvermittelte Wechselwirkung auf der anderen Seite war prinzipiell nicht möglich. Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass gerade diesem Strukturelement eine herausragende Bedeutung für die Bindung der Carboxylat-Substrate zukommt. Um so wichtiger für das Verständnis des Bindungsmotivs ist also die Fragestellung, welche Beiträge zum einen die Salzbrücke, zum anderen die Wasserstoffbrücken zwischen kationischen Guanidiniocarbonylpyrrolen und anionischen Carboxylate zur Komplexstabilität leisten.

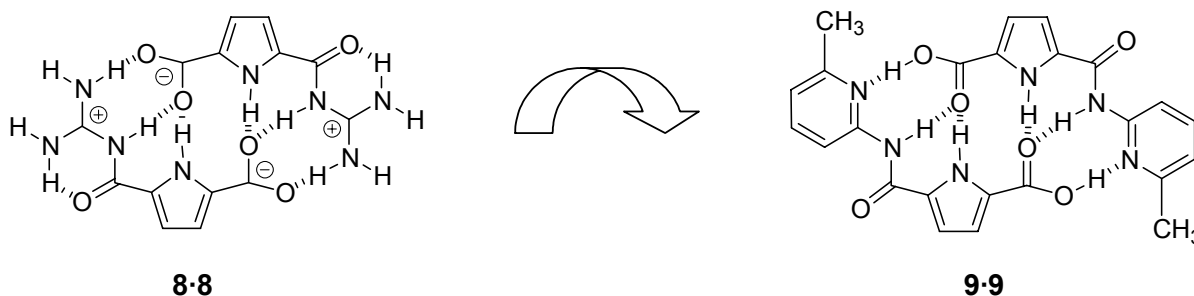
Zur Klärung dieser Frage erschien es sinnvoll, ein neutrales Analogon zu dem ionischen Guanidinium-Carboxylat-Bindungsmodus zu entwickeln, das zwar über eine vergleichbare Anordnung von Wasserstoffbrückendonator- und -akzeptorpositionen verfügt, aber auf Grund seiner Ladungsneutralität nicht mehr zur Ausbildung einer Salzbrücke befähigt ist. In dem angestrebten System wäre somit ohne wesentliche Veränderung des Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster die ionische Wechselwirkung gleichermaßen „ausgeschaltet“. Ein solches neutrales Assoziat mit analogen Wasserstoffbrücken ist beispielsweise für die Wechselwirkung einer Carbonsäure in ihrer protonierten Form mit einem Amidopyridinpyrrol-Baustein zu erwarten (Abbildung 43).



**Abb. 43:** Entwurf eines neutralen Analogons zum ionischen Guanidiniumcarbonylpyrrol-Carboxylat-Bindungsmodus: die Amidopyridinpyrrol-Carbonsäure-Wechselwirkung.

Mit dem in Kapitel 3.2 bereits beschriebenen Zwitterion der Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **8** steht ein strukturell einfaches und gut untersuchtes Bindungsmotiv zur Verfügung, dessen Selbstassoziate auf einer zweifachen Guanidiniumcarbonylpyrrol-Carboxylat-

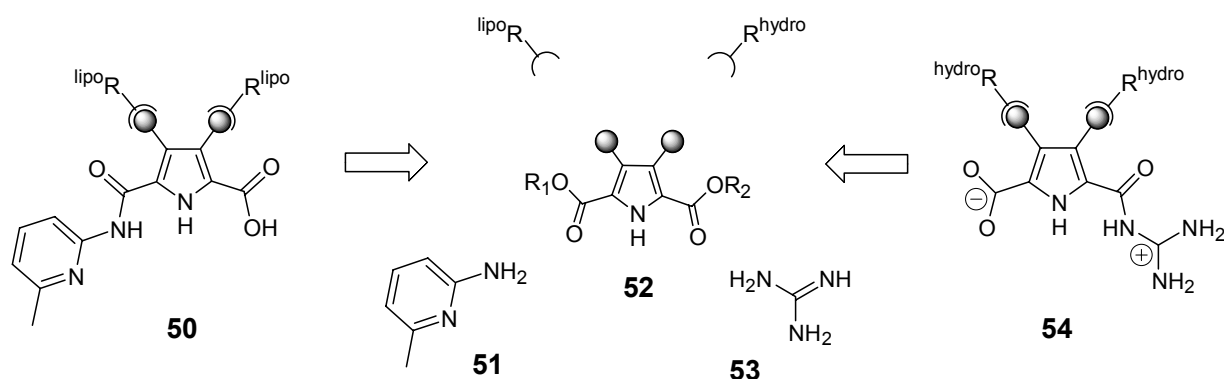
Wechselwirkung basieren und das als Startpunkt für die geplanten thermodynamischen Untersuchungen dieser Wechselwirkung geeignet erscheint.<sup>[67]</sup> In Anlehnung an diese zwitterionische Verbindung **8** und den obigen Ausführungen (Abbildung 43) entsprechend wurde die selbstkomplementäre Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **9** als ein neutrales strukturelles Analogon identifiziert (Abbildung 44).



**Abb. 44:** Entwurf eines neutralen Analogons zum Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure-Zwitterion **8**: das Amidopyridinpyrrolcarbonsäure-Homodimer **9-9**.

Die weitgehende strukturelle Gleichheit der Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster in **8-8** und **9-9** vorausgesetzt, sollten Bindungsstudien zum Selbstassoziationsverhalten beider supra-molekularer Systeme Rückschlüsse auf die Bedeutung zum einen der ionischen Wechselwirkung, zum anderen der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem kationischen Acylguanidinium und dem anionischen Carboxylat für die Komplexstabilität erlauben.

Auf Grund der zu geringen Löslichkeit der beiden unsubstituierten Systeme in den für die NMR-Bindungsstudien vorgesehenen Lösungsmittelgemischen (Chloroform-Dimethylsulfoxid für **9**<sup>[175]</sup> bzw. Wasser-Dimethylsulfoxid für **8**<sup>[67]</sup>) sollten beide Bindungsmotive an den für die Selbstassoziation unerheblichen 3- und 4-Positionen des Pyrrol-Rings mit lipophilen bzw. hydrophilen Gruppen versehen werden. Die angestrebten Zielverbindungen sind in nachfolgender Abbildung samt ihrer retrosynthetischen Zerlegung in geeignete Vorläufermoleküle schematisch dargestellt.



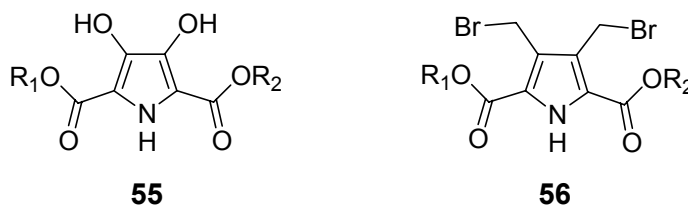
**Abb. 45:** Zerlegung der beiden angestrebten löslichen Bindungsmotive **50** und **54** hin zu einem tetra-funktionalisierten Pyrrol **52** als zentralem Baustein.

Als entscheidender Synthesebaustein zur Herstellung eines wasserlöslichen Zwitterions **54** und auch eines lipophil löslichen neutralen Analogons **50** ergab sich damit ein Pyrrol-dicarbonsäure-Baustein **52**, der sowohl die Derivatisierung beider Carboxy-Funktionen nacheinander und unabhängig voneinander ermöglicht als auch eine Einführung verschiedener Substituenten in den Ringpositionen 3 und 4 erlaubt. Über die Verwendung als Ausgangsverbindung für die im vorliegenden Projekt benötigten supramolekularen Modellsysteme hinaus besäßen derartig funktionalisierte Pyrrole Bedeutung für die gesamte Klasse der Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptoren, da durch die zusätzlichen Anker-Gruppen in 3- und 4-Position deren strukturelle Vielfalt erhöht und das Bindungsmotiv ohne Veränderungen an für die Bindungswechselwirkung relevanten Positionen in größere Molekülverbände integriert werden könnte.

Mit Blick auf die geforderte Orthogonalität der Carboxy-Gruppen bietet sich die Verwendung eines Methyl- oder Ethylesters auf der einen und eines *tert*-Butylesters auf der anderen Seite an. Letzterer kann selektiv durch Säurebehandlung gespalten werden, während der Ethylester erhalten bleibt. Andererseits wird eine basische Hydrolyse unter milden Bedingungen zur selektiven Verseifung des Ethylester führen.

Bei der Auswahl geeigneter Ankergruppen für die Ringpositionen 3 und 4 des Pyrroldicarbonsäure-Bausteins lassen sich im Wesentlichen zwei Möglichkeiten unterscheiden: Zum einen erscheinen nukleophile Gruppen wie Hydroxy- oder Amino-Funktionen am Pyrrol-Ring denkbar, die mit unterschiedlichen elektrophilen Bausteinen umgesetzt werden können. Aber auch eine gegensinnige Anordnung der Reaktivitäten mit den elektrophilen Reaktionszentren

am Pyrrol und den nukleophilen Funktionalitäten in der eintretenden Gruppe ist möglich. Beide Alternativen lassen sich in die nachfolgend abgebildeten Synthesebausteine **55** und **56** übersetzen, die die für dieses Projekt zentralen Zielmoleküle darstellen.



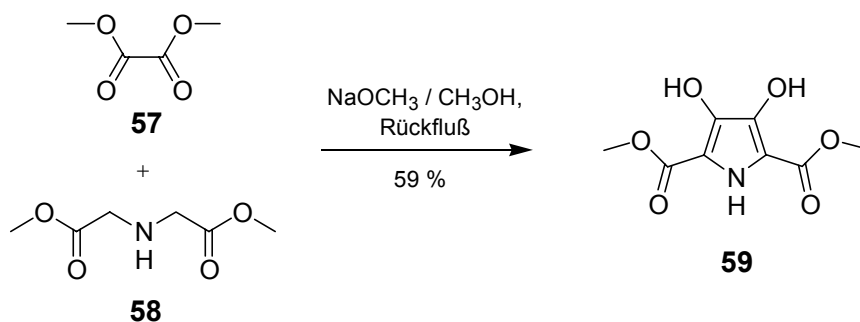
**Abb. 46:** Zielmoleküle **55** und **56** mit geeigneten nukleophilen bzw. elektrophilen Ankergruppen zur Einführung verschiedener Reste an den Ringpositionen 3 und 4.

Beide gezeigten Pyrroldicarbonsäuren sind für den Fall ihrer jeweils symmetrischen Diester (**55**:  $R_1 = R_2 = \text{Methyl}$ ,<sup>[176]</sup> **56**:  $R_1 = R_2 = \text{Ethyl}$ <sup>[177]</sup>) literaturbekannt, die entsprechenden Verbindungen mit orthogonalen Ester-Funktionalitäten ( $R_1 \neq R_2$ ) hingegen wurden noch nicht beschrieben und machten eigene Entwicklungsarbeiten notwendig.

#### 4.1.1 Versuche zur Synthese einer 3,4-Dihydroxy-substituierten Pyrrolid-carbonsäure mit orthogonalen Ester-Funktionalitäten

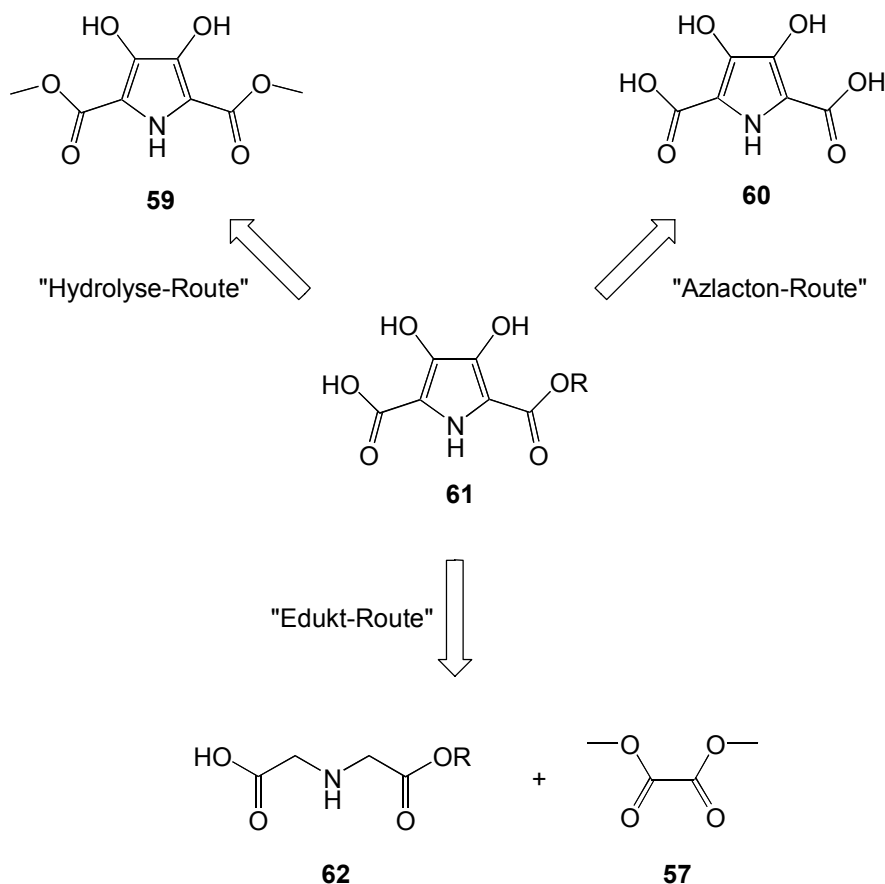
Auf der Suche nach einem geeigneten Pyrroldicarbonsäure-Baustein, der sowohl die Derivatisierung beider Carboxy-Funktionen nacheinander und unabhängig voneinander ermöglicht als auch eine leichte Einführung verschiedener Substituenten in den Ringpositionen 3 und 4 erlaubt, fiel die Wahl zunächst auf den 3,4-Dihydroxy-substituierten Pyrroldicarbonsäureester vom Typ **55** als Zielmolekül. Günstig erschien hier insbesondere eine von *Merz* et al. beschriebene einstufige Pyrrol-Synthese, die ausgehend von kommerziell erhältlichem Iminodiessigsäuredimethylester (**58**) und Oxalsäuredimethylester (**57**) in guten Ausbeuten direkt zum Dihydroxypyrroldicarbonsäuredimethylester **59** führt.<sup>[176]</sup> Dabei wurden beide Komponenten durch Einwirkung von Natriummethanolat unter Aufbau des Pyrrol-Rings cyclokondensiert. Diese Reaktion konnte mit 59 % in einer ähnlich guten Ausbeute wie in der Literatur beschrieben nachvollzogen werden.





**Abb. 47:** Einstufige Pyrrol-Synthese nach Merz et al. unter Entstehung des symmetrischen Dimethylesters **59** mit den nukleophilen Hydroxy-Funktionen in Position 3 und 4.

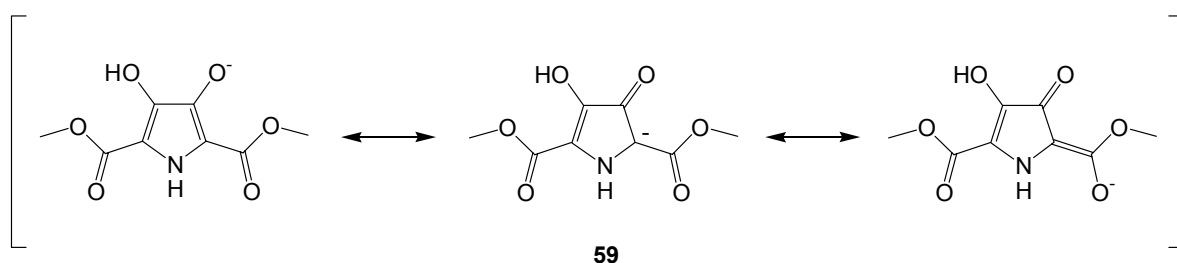
Ausgehend von diesem symmetrischen Dimethylester **59** wurden im Anschluss verschiedene Strategien verfolgt, um die noch erforderliche chemische Unterscheidbarkeit beider Carboxy-Gruppen zu erzeugen (Abbildung 48).



**Abb. 48:** Synthesestrategien zur Darstellung der gemischten Dihydroxypyrrol-Verbindung **61** mit orthogonalen Carboxy-Funktionen.

### Hydrolyse-Route: Einfache Esterverseifung

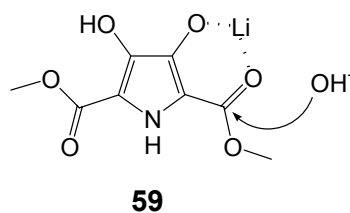
Einen ersten möglichen Zugang stellt der Versuch einer einfachen basischen Verseifung nur einer Ester-Gruppe in **59** durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen Lithiumhydroxid dar. Derartige Hydrolysen von Pyrrolcarbonsäurediestern ohne freie Hydroxy-Funktionen am Pyrrol-Ring wurden mehrfach beschrieben.<sup>[178]</sup> Laut *Merz* et al. führten Versuche zur vollständigen Hydrolyse beider Methylester bei an beiden Hydroxy-Funktionen mit unterschiedlichen Alkyl-Resten veretherten Dihydroxypyrroldicarbonsäuren zu Schwierigkeiten und erforderten schließlich ungewöhnlich heftige Reaktionsbedingungen (mehrstündiges Erhitzen in 2 N Natronlauge-Methanol-Gemischen oder wässriger Natronlauge); eine selektive Monohydrolyse wurde nicht beschrieben.<sup>[176]</sup> Als Grund für die offenbar geringe Reaktivität der Methylester-Gruppen nennen *Merz* et al. die durch die im Basischen deprotonierten Hydroxy-Donorfunktionen stark erhöhte Elektronendichte im Pyrrol-Ring, die Rechnungen zufolge auch die Formulierung einer Keto-Form des eigentlich aromatisch stabilisierten Enolat-Systems rechtfertigt (Abbildung 49) und den nukleophilen Angriff eines Hydroxid-Anions erschwert.



**Abb. 49:** Resonanzstabilisierung des an einer Hydroxy-Funktion deprotonierten Pyrrolcarbonsäurediester-Anions von **59**.

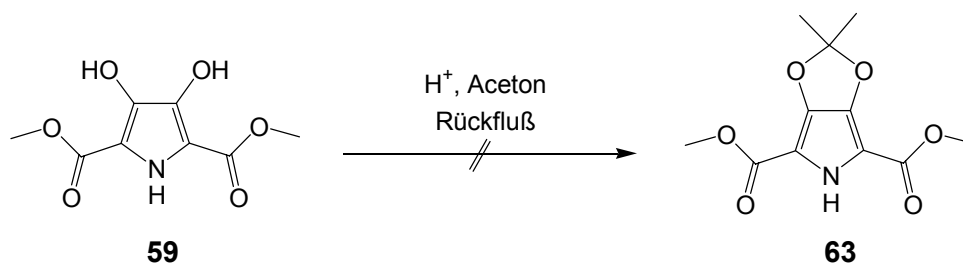
Alle eigenen Versuche der einfachen basischen Hydrolyse unter Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur) schlugen fehl. Dabei wurde zunächst nur ein Äquivalent Lithiumhydroxid eingesetzt, ohne dass jedoch ein einheitliches Produkt isoliert werden konnte. Entsprechend obigen Ausführungen wurden die durch ihre Anknüpfung an das recht elektronenarme Ringsystem aciden Hydroxy-Funktionen als mögliche Fehlerursache identifiziert, da sie durch Deprotonierung zumindest ein Äquivalent Base verbrauchen könnten und den Einsatz eines Überschusses an Lithiumhydroxid nahe legten. Unter

Annahme des nachfolgend gezeigten Assoziates unter Beteiligung zweier Lithiumhydroxid-Moleküle erschien die Verwendung von zwei Äquivalenten vernünftig. In der Tat ließ sich so eine recht einheitliche Umsetzung zu einem Produkt feststellen und säulenchromatographisch ein farbloser Feststoff isolieren. Dessen Identifizierung mit Hilfe unterschiedlicher analytischer Verfahren (NMR-, MS-Analytik) gelang jedoch nicht.



**Abb. 50:** Vermutetes Assoziat bei der basischen Verseifung einer Methylester-Gruppe in **59** mit zwei Äquivalenten Lithiumhydroxid.

Um die beiden Hydroxy-Funktionen in **59** als Fehlerquelle bei der basischen Hydrolyse auszuschließen, wurden Versuche zu deren reversibler Funktionalisierung unternommen. Wie für gewöhnliche aliphatische Diöle auch bot sich zunächst die Überführung der 1,2-Dihydroxy-Anordnung in ein Acetal an, für die sich jedoch in der Literatur für den Fall aromatischer 1,2-Diöle wie in **59** keinerlei Vorbilder finden liessen. Versuche, das Diol unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator in Aceton unter Zusatz wasserfreien Kupfersulfats zur Aufnahme freiwerdenden Reaktionswassers als Acetonid zu schützen, gelangen trotz mehrstündigen Erhitzens nicht (Abbildung 51). Stattdessen wurde das Edukt vollständig reisoliert.



**Abb. 51:** Versuch zur Überführung der aromatischen 1,2-Diol-Anordnung von **59** in das entsprechende Acetonid **63**.

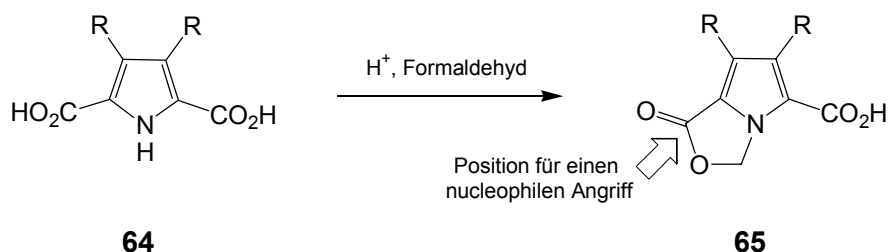
Eine weitere Möglichkeit, den störenden Einfluss der unter basischen Bedingungen deprotonierten Hydroxy-Gruppen auszuschalten, eröffnet die neutrale Ester-Hydrolyse mittels Alkalimetallhalogeniden in hochsiedenden polar-aprotischen Lösungsmitteln.<sup>[179]</sup> Hier greift bei ausreichend hohen Temperaturen das Halogenid-Anion in einer  $S_N2$ -Reaktion das Kohlenstoff-Zentrum des Ester-Methyl-Restes unter Austritt der Carboxylat-Gruppe an und führt so zur Freisetzung der Säure. Dieser Weg wurde an dem Dimethylester **59** unter Verwendung von zwei Äquivalenten Lithiumchlorid und einem Äquivalent Wasser bei 130 °C in Dimethylsulfoxid erprobt, ohne dass jedoch eine saubere und eindeutige Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet werden konnte (DC-, GC-MS-Analytik).

Da mittlerweile in einem begleitenden Projekt das Zielmolekül **56** hergestellt werden konnte, wurde eine weitere viel versprechende Schutzgruppenstrategie mit Trialkylsilyl-Resten zur Blockierung der Hydroxy-Funktionen in **59** nicht mehr getestet.

### **Azlacton-Route: Monolactonisierung der Pyrroldicarbonsäure**

Nachdem die im Rahmen dieser Arbeit unternommenen Versuche zur einfachen Esterhydrolyse nicht zum Erfolg geführt hatten, sollte die benötigte Asymmetrie bezüglich der beiden Carboxy-Funktionen von **59** durch Einbeziehung des Pyrrol-*N*-Atoms in eine Art intramolekulares „Azlacton“<sup>[180]</sup> induziert werden. Hierfür sollte das Pyrrol-*N*-Atom symmetrischer Pyrrol-2,5-dicarbonsäuren (z. B. nach vorheriger vollständiger Verseifung beider Ester-Gruppen in **59**) zunächst unter Verwendung von Paraformaldehyd als  $C_1$ -Baustein und saurer Katalyse zur Erhöhung dessen Elektrophilie einfach *N*-hydroxymethyliert werden, um dann anschließend - möglichst in einer Eintopfreaktion - mit notwendigerweise nur einer der beiden freien Säurefunktionen unter Wasserabspaltung zu cyclisieren. Das entstehende Azlacton würde am Carbonyl-*C*-Atom über eine ähnliche Reaktivität gegenüber Nucleophilen verfügen wie ein gewöhnlicher Methylester und nach Umsetzung mit einem geeigneten Nukleophil unter Freisetzung von Formaldehyd das entsprechende Säure-Derivat liefern, während die zweite Carboxy-Funktion weiterhin ungeschützt vorläge. Neben dem gewünschten Ergebnis, der Veresterung nur einer von zwei chemisch äquivalenten Säure-Gruppen, wäre auch das Pyrrol-*N*-Atom gegenüber Reaktionen mit Elektrophilen reversibel

geschützt. Die geplante und bisher noch nicht beschriebene Schutzgruppenstrategie ist nachfolgend in allgemeiner Form dargestellt.



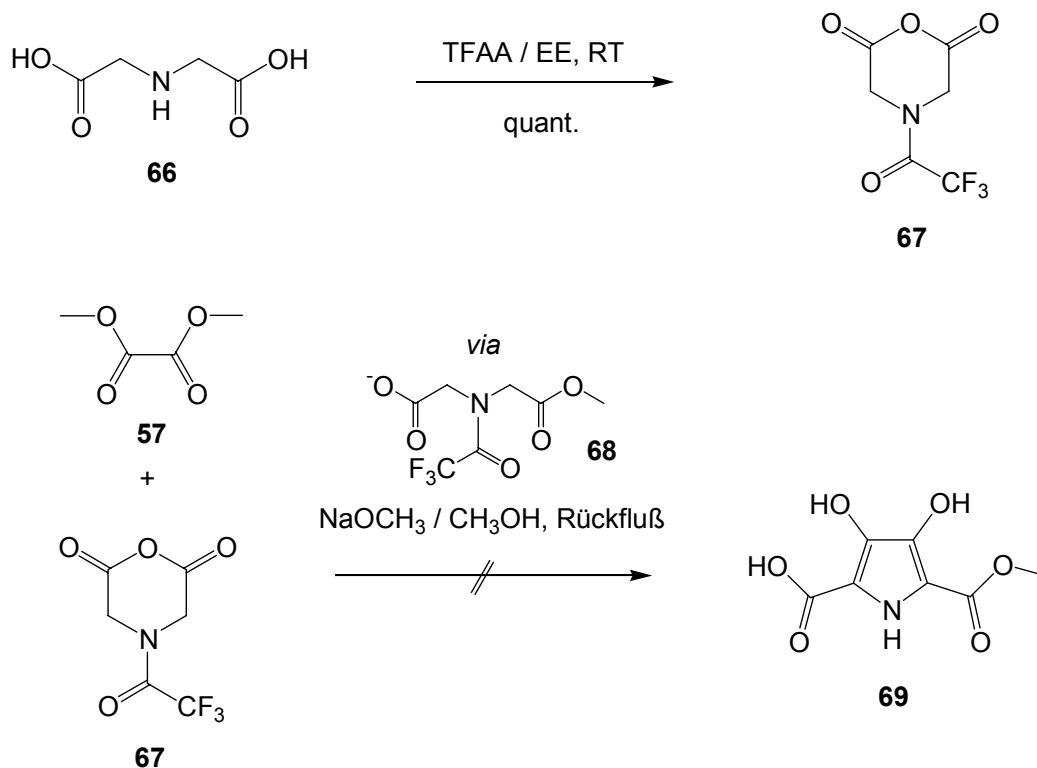
**Abb. 52:** Azlacton-Schutzgruppenstrategie zur selektiven intramolekularen Veresterung nur einer der beiden Carboxy-Funktionen in symmetrischen Pyrrol-2,5-dicarbonsäuren **64**.

Wegen der im Erfolgsfalle allgemeinen Anwendbarkeit der hier vorgeschlagenen neuartigen „Azlacton“-Schutzgruppe zur Unterscheidung der Carboxy-Gruppen symmetrischer Pyrrol-2,5-dicarbonsäuren **64** oder zur intramolekularen Veresterung von einfachen Pyrrol-2-carbonsäuren wurde die gezeigte Strategie sowohl an der unsubstituierten Pyrroldicarbonsäure ( $R = H$ ) als auch an der in einem weiteren Projekt (Kapitel 4.1.3) als Nebenprodukt isolierten Bishexyloxymethyldisäure **64** ( $R = CH_2-O-Hexyl$ ) getestet. Als Reaktionsbedingungen wurde zunächst der Einsatz von Paraformaldehyd und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol und Toluol unter Wasserabscheidung gewählt, ohne dass jedoch eine Umsetzung im gewünschten Sinne stattfand. Vielmehr ließen sich in allen Versuchen lediglich die jeweiligen Edukte reisolieren. Auch die Verwendung von siedendem Dioxan mit Calciumhydrid in einem *Soxhlett*-Extraktor zur Aufnahme des bei der Cyclisierung freiwerdenden Wassers oder *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel und wasserfreien Magnesiumsulfats bei Raumtemperatur führten zu keiner Umsetzung.

Die Ursachen hierfür sind zum einen sicher die geringe Nukleophilie des in das aromatische Ringsystem einbezogenen Pyrrol-*N*-Atoms. Zum anderen könnte aber auch der Ringschluss nach erfolgter Hydroxymethylierung des Pyrrol-Stickstoffs hin zum Azlacton-Fünfring auf Grund einer in dem bicyclischen System auftretenden Ringspannung erschwert sein. Da alle untersuchten Reaktionsbedingungen zu keiner Umsetzung im gewünschten Sinn führten, wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt. Der alternative Zugang, die Deprotonierung des Pyrrol-*NH* durch geeignete Basen und anschließende Umsetzung mit Formaldehyd, bevor das *N*-hydroxymethylierte Zwischenprodukt in einem zweiten Syntheseschritt säurekatalysiert zum Azlacton cyclisieren könnte, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht erprobt.

**Edukt-Route: Kondensation mit unsymmetrischem Iminodiessigsäuremonoester**

Als Alternative wurde nun ein Zugang gewählt, der nicht erst auf der Stufe des Dihydroxy-substituierten Pyrrols **59** beide Methylester zu unterscheiden versucht, sondern bereits zuvor durch den Einsatz eines bereits unsymmetrischen Iminodiessigsäuremonomethylester-Derivates bei der Pyrrol-Ringschlußsynthese zum gewünschten 3,4-Dihydroxypyrrol-Baustein **61** führen würde. Da Iminodiessigsäuremonomethylester jedoch weder kommerziell erhältlich noch auf kurzem Wege zugänglich ist, wurde der nachfolgend gezeigte Weg über ein acyliertes Iminodiessigsäureanhydrid **67** gewählt, das unter den Bedingungen der zu Beginn beschriebenen Pyrrol-Ringsynthese von Merz et al.<sup>[176]</sup> zum acylierten Monomethylester **68** geöffnet werden konnte. Die *N*-Trifluoracetyl-Gruppe sollte dann unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen einer Methanolyse unterliegen. Das Vorhandensein des stark elektronenziehenden Trifluoracetyl-Substituenten am Iminodiessigsäure-*N*-Atom sollte zudem die Acidität der benachbarten Methylen-Protonen erhöhen und so zumindest den ersten Kondensationsschritt erleichtern.



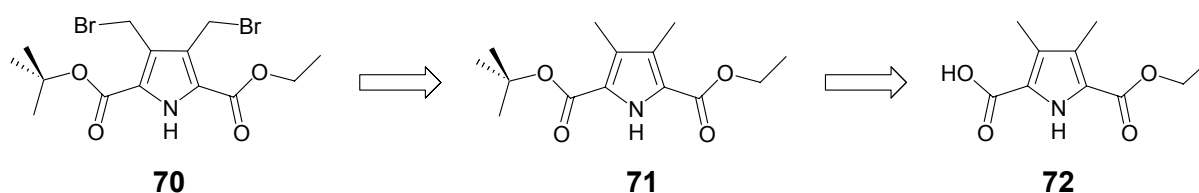
**Abb. 53:** Versuchte Synthesestrategie über ein acyliertes Iminodiessigsäureanhydrid **67** als Reaktionspartner für den Oxalsäuredimethylester (**57**) in der Pyrrol-Synthese nach Merz.

Während die Umsetzung zum *N*-Trifluoracetylminodiessigsäureanhydrid **67** durch Rühren einer Suspension der freien Iminodiessigsäure **66** in einem 1:1-Gemisch aus Trifluoressigsäureanhydrid und Essigsäureethylester quantitativ verlief (Identifizierung des Abfangproduktes vom Typ **68** in Methanol-*d*<sub>4</sub> mittels <sup>1</sup>H-NMR), lieferte die nachfolgende Pyrrol-Ringschlussreaktion unter den von *Merz* beschriebenen Bedingungen<sup>[176]</sup> lediglich ein komplexes Produktgemisch, aus dem keine einzelne Komponente isoliert werden konnte. Ein möglicher Grund könnte in der verringerten Acidität der  $\alpha$ -Methylen-Protonen einer anionischen Carboxylat-Gruppe gegenüber denen eines neutralen Carbonsäuremethylesters liegen, wodurch der erforderliche zweite Kondensationsschritt hin zum Pyrrol-Ring erschwert würde.

Da keine der drei geschilderten Synthesestrategien zur Einführung orthogonaler Carboxy-Funktionalitäten in den Dihydroxypyrrol-Baustein zum Erfolg geführt hat, wurde dieser Strukturtyp mit nukleophilen Substituenten in 3- und 4-Position des Pyrrol-Rings als Ziel aufgegeben. Stattdessen wurde in einem begleitenden Projekt die Darstellung eines geeigneten Bausteins vom Typ **56** mit elektrophilen Bromomethyl-Gruppen an der Rückseite des Pyrrol-Bausteins unternommen.

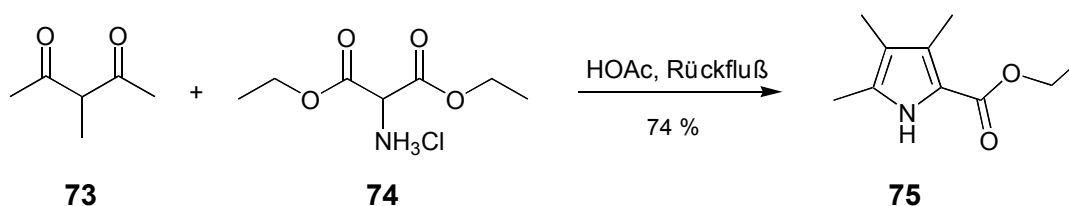
#### 4.1.2 Synthese einer 3,4-Bisbromomethyl-substituierten Pyrroldicarbonsäure mit orthogonalen Ester-Funktionalitäten

Nachdem das zunächst gewählte Zielmolekül, der unsymmetrische 3,4-Dihydroxy-substituierte Pyrroldicarbonsäure-Baustein **61**, mit den unter Kapitel 4.1.1. beschriebenen Synthesestrategien nicht zugänglich war, wurde alternativ die Synthese eines unsymmetrischen Bisbromomethyl-substituierten Pyrroldicarbonsäure-Bausteins vom Typ **56** versucht. Das noch nicht beschriebene Zielmolekül **70** sowie dessen retrosynthetische Zerlegung in geeignete Vorläufermoleküle sind nachfolgend abgebildet.



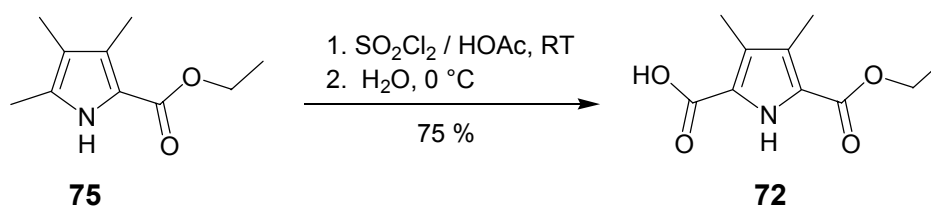
**Abb. 54:** Retrosynthetische Betrachtungen zum Bisbromomethylpyrrol-Baustein **70** bis hin zum literaturbekannten Dimethylpyrroldicarbonsäuremonoester **72**.

Beim Aufbau dieses Pyrrol-Ringsystems konnte zumindest zu Beginn auf ein literaturbekanntes Verfahren zurückgegriffen werden. So gelang *Dolphin* et al., aus 3-Methyl-2,4-pentandion (**73**) und Diethylaminomalonsäure (**74**) durch Erhitzen des Reaktionsgemisches in Eisessig in guten Ausbeuten den Trimethylpyrrolcarbonsäureester **75** herzustellen.<sup>[181, 182]</sup> Die Umsetzung nach der bekannten Vorschrift lieferte auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine vergleichbar gute Ausbeute von 74 %.



**Abb. 55:** Synthese des Trimethylpyrrolcarbonsäureesters **75** nach *Dolphin* et al.

Im nächsten Schritt konnte dann nach einem für unterschiedlich 3,4-Dialkyloxymethyl-substituierte Pyrrole etablierten Verfahren durch selektive radikalische Substitution aller  $\alpha$ -Methyl-Protonen mit Sulfurylchlorid in Eisessig vollständig zum 5-Trichlormethyl-pyrrolcarbonsäureester oxidiert und anschließend zur freien Säure **72** hydrolysiert werden.<sup>[183-186]</sup> Die Ausbeute für diesen Schritt betrug 75 %.

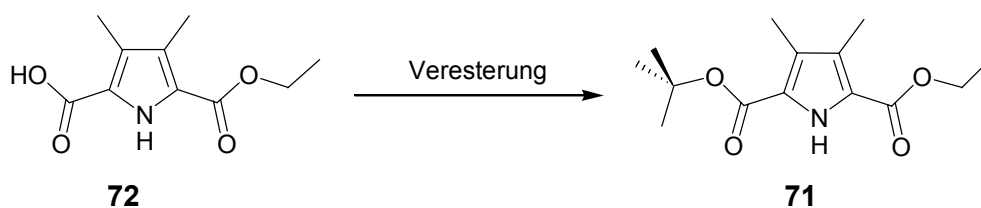


**Abb. 56:** Herstellung des 3,4-Dimethylpyrroldicarbonsäureesters **72** durch selektive radikalische Oxidation der  $\alpha$ -Methyl-Gruppe in **75**.



Versuche, bereits auf dieser Stufe ohne vorherige Veresterung der noch freien Säure-Funktion durch NBS-Bromierung die Methyl-Gruppen in 3- und 4-Position zu funktionalisieren und so direkt für weitere Umsetzungen zugänglich zu machen, scheiterten an der geringen Löslichkeit der Säure **72** sowohl in Tetrachlorkohlenstoff als auch in Chloroform.

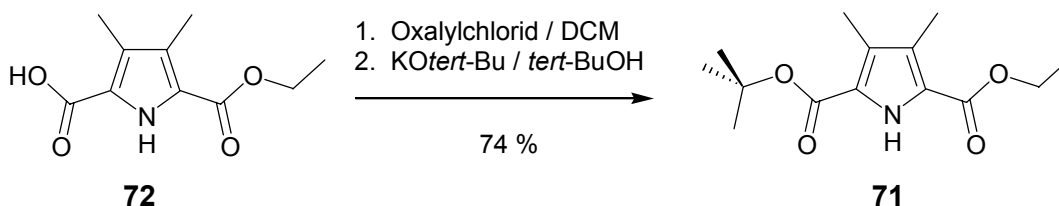
Durch Überführung der freien Säure-Funktion in einen *tert*-Butylester würde sowohl die Löslichkeit des Pyrrol-Bausteins für die geplante zweifache Bromierung in Tetrachlorkohlenstoff als auch die geforderte Orthogonalität beider Ester-Gruppen gewährleistet. Die zunächst versuchten Kupplungsmethoden zur Einführung der *tert*-Butyl-Gruppe (DCC in *tert*-Butanol/Dichlormethan oder Aceton, DCC/DMAP in *tert*-Butanol/Dichlormethan oder Tetrahydrofuran, Phosphorylchlorid/Pyridin oder PyBOP/NMM in *tert*-Butanol/Dichlormethan)<sup>[187, 188]</sup> lieferten zwar laut GC-MS-Untersuchungen den gewünschten gemischten Diester, jedoch stets zusammen mit einem nicht identifizierten Nebenprodukt, das nicht vom Produkt abgetrennt werden konnte. Eine alternative Methode zur Veresterung, die nicht über eine Aktivierung der Carboxy-Funktion in Form des Säurechlorids oder eines Aktivesters führt, bietet die Umsetzung mit Isobuten unter Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure im Druckautoklaven.<sup>[187, 188]</sup> Dabei lag die Pyrrolcarbonsäure zu Beginn der Umsetzung sowohl in Dichlormethan als auch in Tetrahydrofuran oder Aceton als Suspension vor. Nach Reaktionszeiten zwischen 24 und 72 Stunden bei Raumtemperatur konnte zwar in der überstehenden Lösung der Suspension mittels GC-MS- und DC-Analytik der gewünschte *tert*-Butylester **71** ohne jegliche Nebenprodukte nachgewiesen werden, die Umsetzung jedoch blieb unabhängig von der zugegebenen Säuremenge (0.005 bis 1.1 Äquivalente bzgl. der Pyrrolcarbonsäure) und dem verwendeten Lösungsmittel unbefriedigend. Vielmehr ließ sich in allen Fällen das Edukt durch Filtration der Suspension nahezu vollständig und in reiner Form zurückgewinnen. Die getesteten Kupplungsbedingungen sind in nachfolgender Abbildung samt Tabelle noch einmal zusammengefasst.



Kupplungsbedingungen	Ergebnis
DCC in <i>tert</i> -BuOH, DCM, Aceton	guter Umsatz bei uneinheitlicher Produktbildung
DCC/DMAP in <i>tert</i> -BuOH, DCM, THF	w.o.
POCl <sub>3</sub> /Pyridin in <i>tert</i> -BuOH, DCM	w.o.
PyBOP/NMM in <i>tert</i> -BuOH, DCM	w.o.
Isobuten/konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> in DCM, Aceton, THF	schlechter Umsatz zu sauberem Produkt, Edukt reisoliert

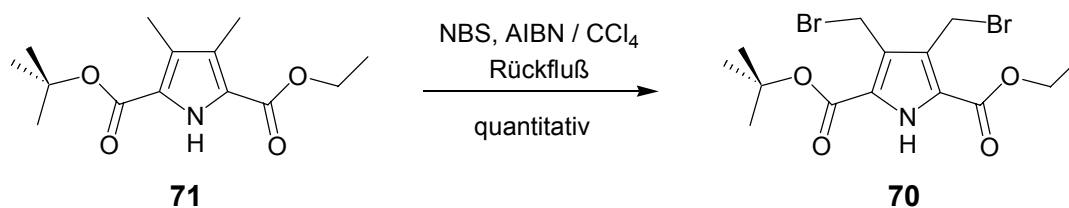
**Abb. 57, Tab. 2:** Getestete Kupplungsbedingungen für die Veresterung des Dimethylpyrroldicarbonsäuremonoesters **72** zum entsprechenden *tert*-Butylester **71**.

Eine einheitliche Umsetzung zum *tert*-Butylester **71** lieferte schließlich die Überführung des Monoesters **72** zunächst ins Säurechlorid mittels Oxalylchlorid und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid in Dichlormethan. Nach Isolierung des Chlorids wurde dieses in *tert*-Butanol mit einem Überschuss Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Nach zweistündigem Rühren und Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte die säulenchromatographische Reinigung schließlich den noch nicht literaturbekannten Dimethylpyrroldiester **71** in reiner Form und in der sehr guten Ausbeute von 74 % (Abbildung 58).



**Abb. 58:** Veresterung der freien Säure **72** über das Säurechlorid unter Entstehung des gemischten Diesters **71**.

Dieser gemischte Dimethylpyrroldicarbonsäurediester **71** konnte abschließend durch NBS-Bromierung in Tetrachlorkohlenstoff in Anlehnung an ein Verfahren für einen ähnlichen Verbindungstyp<sup>[177]</sup> quantitativ zum 3,4-Bisbromomethyl-funktionalisierten Diester **70** umgesetzt werden (Abbildung 59).



**Abb. 59:** NBS-Bromierung der beiden Benzyl-Positionen in **71** unter Entstehung des gewünschten Bisbromomethyl-funktionalisierten unsymmetrischen Diesters **70**.

Diese erstmalig in der vorliegenden Arbeit synthetisierte Verbindung **70** besitzt nun alle geforderten Eigenschaften (siehe Kapitel 4.1, Abbildung 46): Mit den benzyllischen Bromiden in den Positionen 3 und 4 zwei für die Einführung einer Vielzahl verschiedener Substituenten geeignete Ankergruppen sowie zwei orthogonale Carbonsäureester in den Positionen 2 und 5 des Pyrrol-Ringes, die selektiv durch Behandeln mit Trifluoressigsäure im Falle des *tert*-Butylesters bzw. basische Hydrolyse des Ethylesters unabhängig voneinander in die freie Säure überführt und chemisch weiter transformiert werden können.

Damit war es gelungen, den für die Herstellung der angestrebten Bindungsmotive zentralen neuartigen Synthesebaustein **70** über einen mehrstufigen Prozess und in einer sehr guten Gesamtausbeute von 41 % darzustellen.

### 4.1.3 Synthese eines neutralen Zwitterion-Analogons: eine lipophile Amidopyridinpyrrolcarbonsäure

Nachdem somit in Form des 3,4-Bromomethyl-substituierten gemischten Pyrroldicarbonsäurediesters **70** ein geeigneter Synthesebaustein hergestellt werden konnte, der zum einen eine Funktionalisierung der Pyrrol-Peripherie mit verschiedenen Substituenten und zum anderen die schrittweise Anknüpfung unterschiedlicher Gruppen an die Carboxy-Funktionen erlaubt, konnte mit der Synthese eines in unpolaren Lösungsmitteln löslichen neutralen Zwitterion-Analogons auf Basis der Amidopyridine (Kapitel 2 und 4.1) begonnen werden. Während die beiden Carboxy-Funktionen in Form ihrer Ester geschützt sind, handelt es sich bei den beiden Brombenzyl-Gruppen um sehr reaktive Positionen. Es erschien daher vernünftig, zunächst diese Ankergruppen durch Umsetzung mit geeigneten Substituenten in ihre endgültige Form zu überführen. Als Reaktionspartner für die nukleophile Substitution wurde *n*-Hexanol gewählt, das als langkettiger Alkohol mit seiner *OH*-Funktion über eine geeignete nukleophile Funktionalität verfügt. Durch die lipophilen  $C_6$ -Ketten sollte zudem eine ausreichende Löslichkeit des Amidopyridin-Bindungsmotivs auch in Chloroform bzw. Chloroform-Dimethylsulfoxid-Mischungen gewährleistet sein. Einführung des Aminopyridin-Bausteins an einer der beiden Carboxy-Gruppen und abschließende Freisetzung der verbleibenden Carbonsäure-Funktion würden dann zum gewünschten neutralen Wasserstoffbrücken-Bindungsmotiv führen (Abbildung 60).

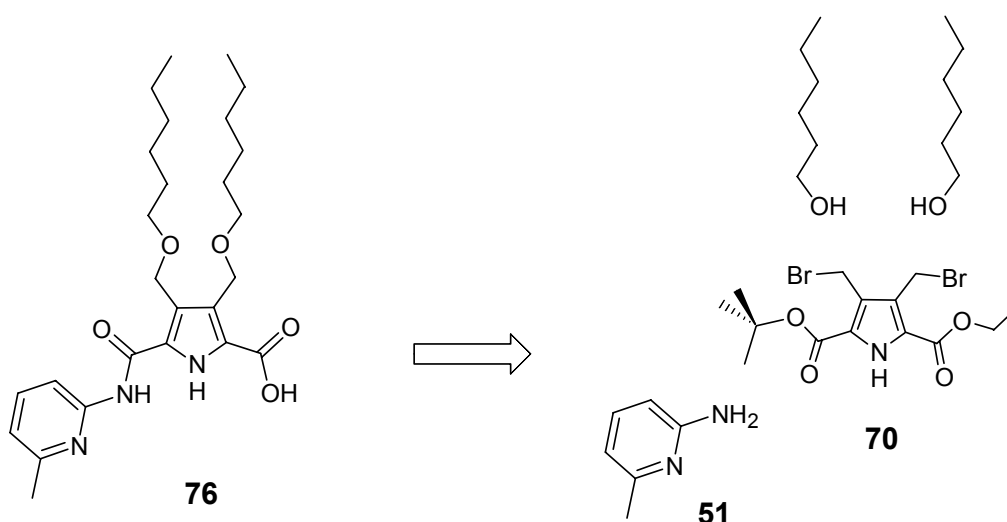
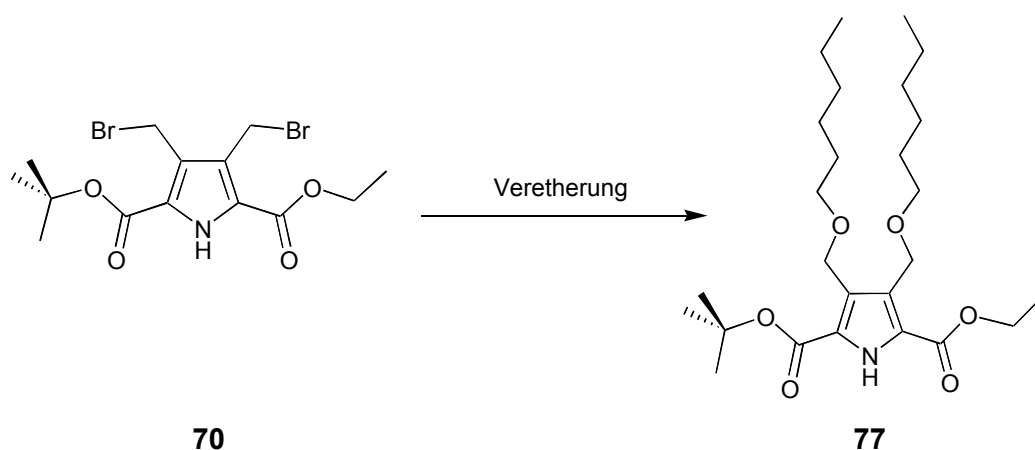


Abb. 60: Retrosynthetische Zerlegung des lipophilen Amidopyridin-Bindungsmotivs **76**.

Die Einführung der *n*-Hexanol-Ketten an beiden Benzyl-Gruppen des Pyrrol-Bausteins **70** über  $S_N2$ -Reaktionen könnte sowohl durch Erzeugung einer ausreichenden Nukleophilie der Alkohol-*O*-Atome als auch über eine Erhöhung der Elektrophilie der Benzyl-Gruppen z. B. durch Zugabe von Katalysatoren wie DMAP gelingen. Zu drastische Bedingungen, beispielsweise durch Verwendung von Alkoholat-Lösungen im Überschuss bei hohen Temperaturen und ausgedehnten Reaktionszeiten, waren zu vermeiden, da zwar vollständige Substitution der benzyllischen Bromide, aber auch teilweise oder vollständige Umesterung an einer oder beiden Pyrrolcarbonsäureester-Funktionen zu erwarten wäre und so vermutlich schwer trennbare Produktgemische entstünden. Als milde Variante wurde daher zunächst die Umsetzung des gemischten Diesters **70** mit *n*-Hexanol in Dichlormethan in Gegenwart von Silbertrifluoracetat bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss getestet, wobei die im Reaktionsverlauf freigesetzten Bromid-Anionen als Silber-Salze ausfielen. GC-MS-Untersuchungen des Rohproduktes zufolge ist jedoch nicht das gewünschte Produkt entstanden, sondern - vermutlich als Ergebnis radikalischer Nebenreaktionen - ein Gemisch verschiedener Produkte mit teilweise oder vollständig zur Methyl-Gruppe reduzierten Benzyl-Positionen.

In einem nächsten Versuch wurde in Anlehnung an ein literaturbekanntes Verfahren<sup>[189]</sup> der Bisbromomethylpyrroldiester **70** zusammen mit stöchiometrischen Mengen *n*-Hexanol in Toluol ohne Basen-Zusatz über Nacht zum Rückfluss erhitzt, ohne dass sich jedoch eine einheitliche Produktbildung hätte feststellen lassen. Auch die Verwendung von stöchiometrischen Mengen *n*-Hexanol und Kaliumcarbonat als Base in siedendem Aceton führte zu keiner zufriedenstellenden Umsetzung. Als alternative Base wurde Kalium-*tert*-butanolat in *n*-Hexanol ebenfalls ohne bessere Ergebnisse getestet. Die zuvor geschilderten Versuche zur Substitution der Benzyl-Positionen in Verbindung **70** sind in nachfolgender Abbildung samt Tabelle zusammengefasst.



**Abb. 61:** Veretherung des Bisbromomethylpyrroldiester-Bausteins **70** mit *n*-Hexanol.

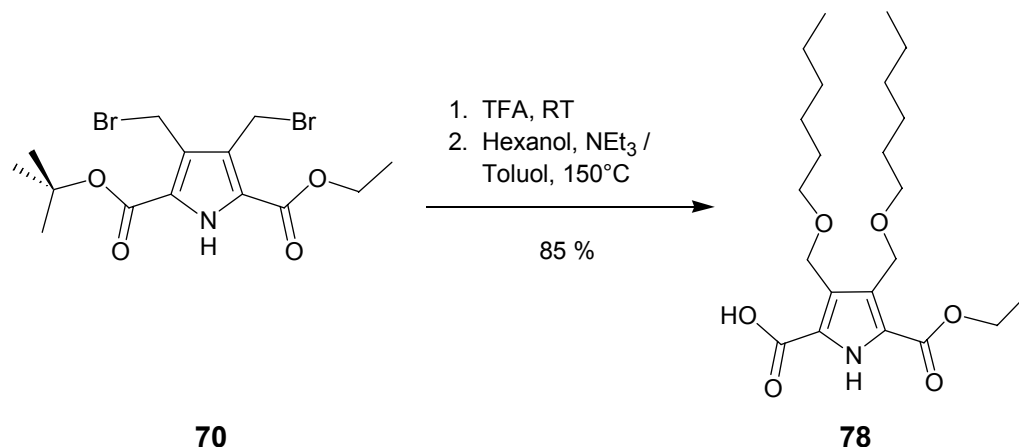
**Tab. 3:** *Getestete Reaktionsbedingungen für die Veretherung des Bisbromomethylpyrroldiester-Bausteins 70 mit *n*-Hexanol.*

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Hexanol, DCM, AgOTf, RT	keine Produktbildung, stattdessen Reduktion
Hexanol, Toluol, Rückfluß	uneinheitliche Produktbildung
Hexanol, Aceton, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Rückfluss	w.o.
Hexanol, KO <sup><i>tert</i></sup> -Bu, Rückfluss	w.o.

Um eine Umesterung zumindest am *tert*-Butylester sicher auszuschließen, wurde in weiteren Tests stets zunächst der *tert*-Butylester sauer gespalten<sup>[188]</sup> und erst anschließend mit *n*-Hexanol umgesetzt. Dabei wären nun ausgehend von diesem gemischten Säure-Ester-Baustein neben solchen Reaktionsbedingungen, die selektiv nur an den Benzyl-Positionen zu Substitution führen, auch solche zielführend, die zusätzlich den Ethylester vollständig in den Hexylester überführen. Denn dieser ließe sich, ähnlich wie der Ethylester auch, durch einfache basische Hydrolyse freisetzen. Die Entschützung des *tert*-Butylesters in **70** gelang dabei durch Erhitzen des Substrats in Toluol unter Zusatz katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure. In ersten Versuchen wurde das dabei entstehende Reaktionsgemisch ohne Isolierung oder Aufarbeitung der freien Säure direkt mit Kaliumcarbonat und *n*-Hexanol im Überschuss versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Zwar entstand ein einheitliches Produkt, es handelte sich jedoch um die zweifach Hexyloxymethyl-substituierte und zugleich vollständig hydrolysierte Pyrroldicarbonsäure. Offenbar führen bei diesen Reaktionsbedingungen bereits geringe Wassermengen beispielsweise aus dem Lösungsmittel oder Kaliumcarbonat zur Hydrolyse des Ethylesters.

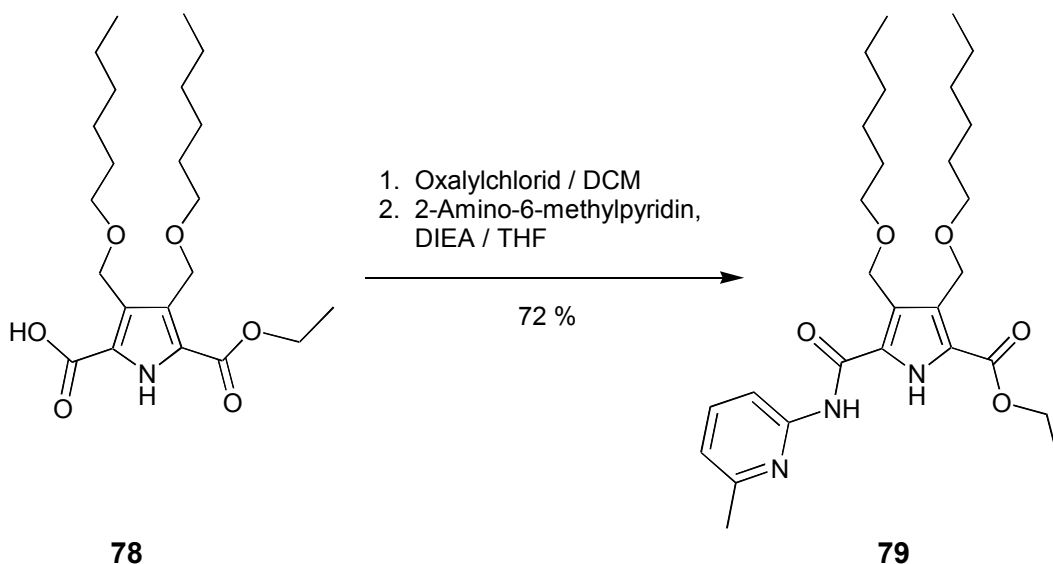
Die Einführung der beiden *n*-Hexanol-Ketten in die Benzyl-Positionen des Pyrroldicarbonsäure-Bausteins gelang schließlich zunächst über die Spaltung des *tert*-Butylesters zur freien Säure durch Behandeln des Diesters **70** mit reiner Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur. Das durch Entfernen der Trifluoressigsäure im Vakuum isolierte gemischte Säure-Ester-Zwischenprodukt wurde dann gemeinsam mit einem Überschuss Triethylamin als Base in einem 1:3-Gemisch aus *n*-Hexanol in Toluol gelöst und für 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt (Abbildung 62). Die Untersuchung der Rohlösung zeigte eine nahezu vollständige Umsetzung zu einem einheitlichen Produkt an. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt, der neuartige Bishexyloxymethyl-substituierte Pyrroldicarbonsäuremonoester **75**, als farbloser Feststoff in einer sehr guten Ausbeute von 85 % in reiner Form

isoliert. Bemerkenswert ist, dass trotz der hohen Reaktionstemperaturen und der ausgedehnten Reaktionszeit unter Verwendung eines Überschusses an *n*-Hexanol und Triethylamin keinerlei Umesterung des Ethylesters zu beobachten war.



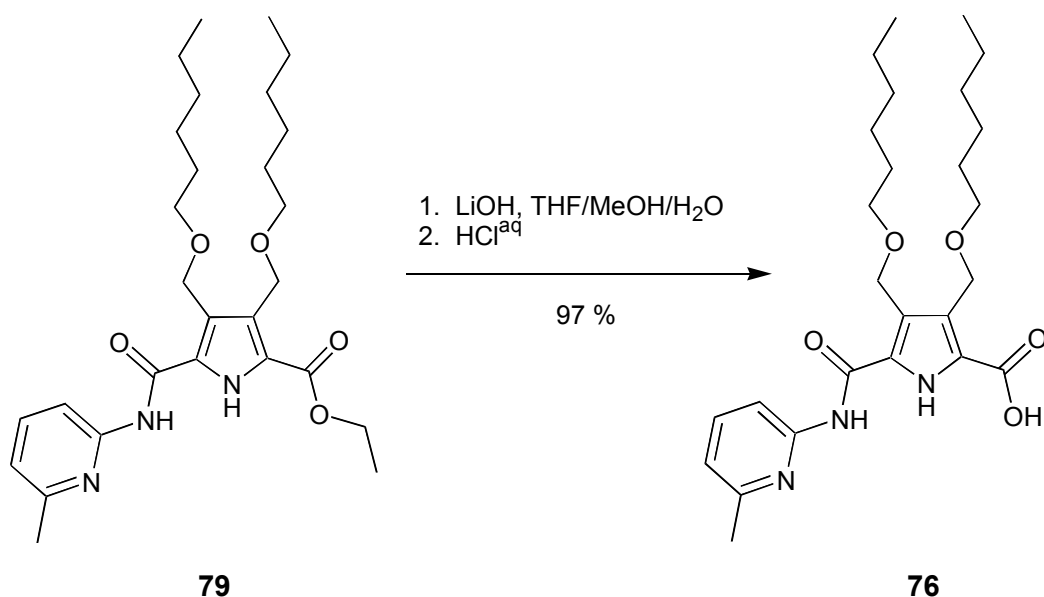
**Abb. 62:** Saure Spaltung des *tert*-Butylesters **70** und Einführung der *n*-Hexanol-Ketten an beiden Benzyl-Positionen.

Für den nächsten Schritt, die Anknüpfung des Aminomethylpyridins **51** an die freie Carboxy-Funktion des gemischten Säure-Ester-Bausteins **78**, wurden verschiedene Kupplungsbedingungen erprobt. Die Verwendung von PyBOP mit *N*-Methylmorpholin oder Diisopropylethylamin als Basen in Dichlormethan oder *N,N*-Dimethylformamid<sup>[90]</sup> führte dabei laut DC-, GC-MS- und NMR-Untersuchungen zum gewünschten Produkt **79**, jedoch stets in Begleitung eines nicht identifizierten Nebenprodukts, das sich weder säulenchromatographisch noch durch Umkristallisation abtrennen ließ. Auch die Überführung der freien Säure ins Chlorid mit Hilfe von Oxalylchlorid in Dichlormethan und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid unter Rückfluss und anschließende Umsetzung mit dem Aminopyridin und Diazabicycloundecen als Base bei Raumtemperatur brachte zunächst keinen Erfolg. Die Synthese gelang schließlich durch Umsetzung des Pyrrolcarbonsäurechlorids mit 2-Amino-6-methylpyridin (**51**) unter Verwendung von Diisopropylamin als Base und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel bei Raumtemperatur (Abbildung 63).<sup>[190]</sup> Man erhielt das gewünschte Produkt **79** nach säulenchromatographischer Aufarbeitung in einer Ausbeute von 72 % in reiner Form.



**Abb. 63:** Amidierung der freien Carboxy-Funktion von **78** mit Aminomethylpyridin **51** über das entsprechende Säurechlorid.

Der letzte Schritt hin zum Zielmolekül **76** bestand in der basischen Hydrolyse der noch verbliebenen Ethylester-Funktion. In einem ersten Versuch wurde der Bishexyloxymethylpyrrol-Baustein **79** mit einem fünffachen Überschuss Lithiumhydroxid in einem 4:1-Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, ohne dass das Edukt vollständig hydrolysiert wurde. Erst der Zusatz von Methanol und längeres Erhitzen des Reaktionsgemisches brachten den gewünschten Erfolg und führten zur vollständigen Hydrolyse des Esters.

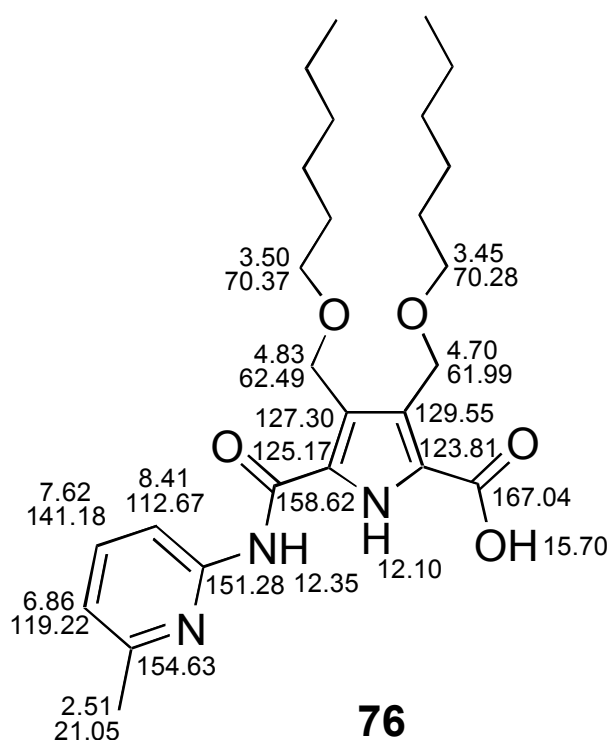


**Abb. 64:** Basische Hydrolyse des Esters **79** unter Entstehung des lipophilen Amidopyridin-Bindungs-motivs **76**.



Um nach Abschluss der Hydrolyse für die Neutralisation der basischen Reaktionsmischung einen verlässlichen Anhaltspunkt für den Protonierungsgrad des Substrats zu besitzen, wurde die nach dem Entfernen der organischen Lösungsmittel zurückbleibende wässrige Suspension mit einem gleichen Volumen Dichlormethan versetzt, wobei sich eine farblos-trübe Suspension ausbildete. Anschließend wurde vorsichtig so lange 5 %-ige Salzsäure zugegeben, bis sich bei einem pH-Wert zwischen 4 und 5 die Suspension unter Auflösung des farblosen Niederschlages spontan entmischte. Da das gewünschte Produkt in der Carboxy-protonierten und Pyridin-unprotonierten Form die höchste Löslichkeit in unpolaren Medien aufweist, konnte durch Abtrennen und Einengen der organischen Phase das Produkt **76** in reiner Form isoliert werden. Die Ausbeute der Hydrolyse betrug 97 %. NMR-Untersuchungen bestätigten zudem den gewünschten Protonierungsgrad. Es zeigte sich zudem, dass die Löslichkeit des Bishexyloxymethylpyrrol-Bindungsmotivs **76** in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan gegenüber der in 3- und 4-Position unsubstituierten Amidopyridinpyrrol-carbonsäure **9** erheblich gesteigert werden konnte. Damit war eine entscheidende Voraussetzung für das vorliegende Projekt, die Erzeugung eines lipophilen Zwitterion-Analogons und das Studium dessen Selbstassoziationsverhaltens (siehe Kapitel 2 und 4.1), erfüllt.

Von der Zielverbindung, der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76**, konnten aus einer Lösung in Aceton geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturuntersuchung gewonnen werden, deren Ergebnisse in Kapitel 4.1.5 in Zusammenhang mit den Bindungseigenschaften des Moleküls besprochen werden. Mit Hilfe von NMR-Kopplungsexperimenten und NOE-Untersuchungen konnte für das Zielmolekül zudem eine Zuordnung der beobachteten NMR-Signale vorgenommen werden (Abbildung 65).

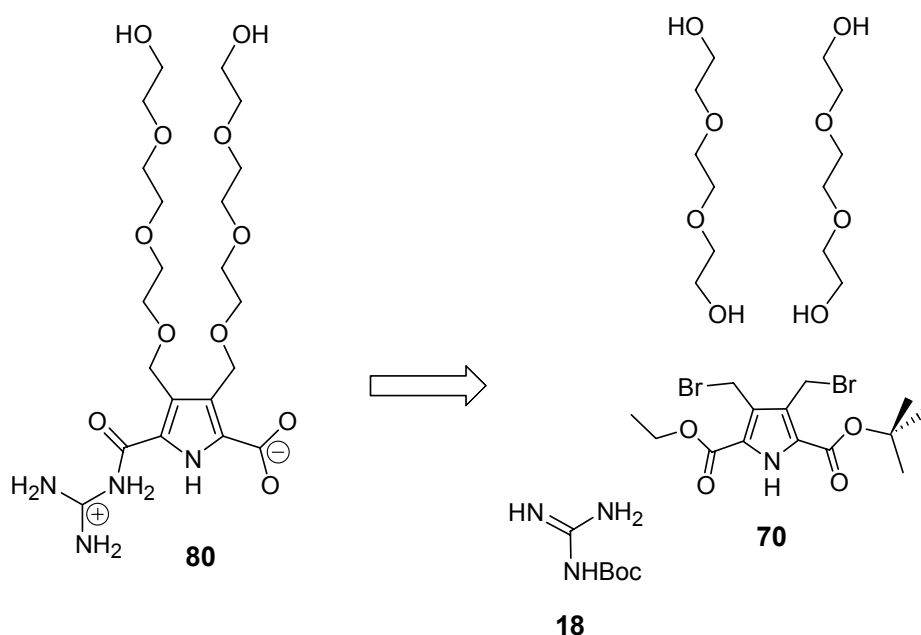


**Abb. 65:** Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale (300 bzw. 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Zielmoleküls, der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76**.

Ausgehend von dem in Kapitel 4.1.2 beschriebenen neuartigen Bisbromomethyl-funktionalisierten unsymmetrischen Pyrrolcarbonsäurediester **70** ist es also gelungen, durch schrittweise Einführung der lipophilen *n*-Hexanol-Ketten und des Aminopyridin-Bausteins und abschließende basische Hydrolyse das angestrebte supramolekulare Bindungsmotiv **76** mit nunmehr hervorragenden Löslichkeitseigenschaften auch in unpolaren Lösungsmitteln zu erzeugen. Die Studien zu dessen Selbstassoziationseigenschaften werden in Kapitel 4.1.5 beschrieben.

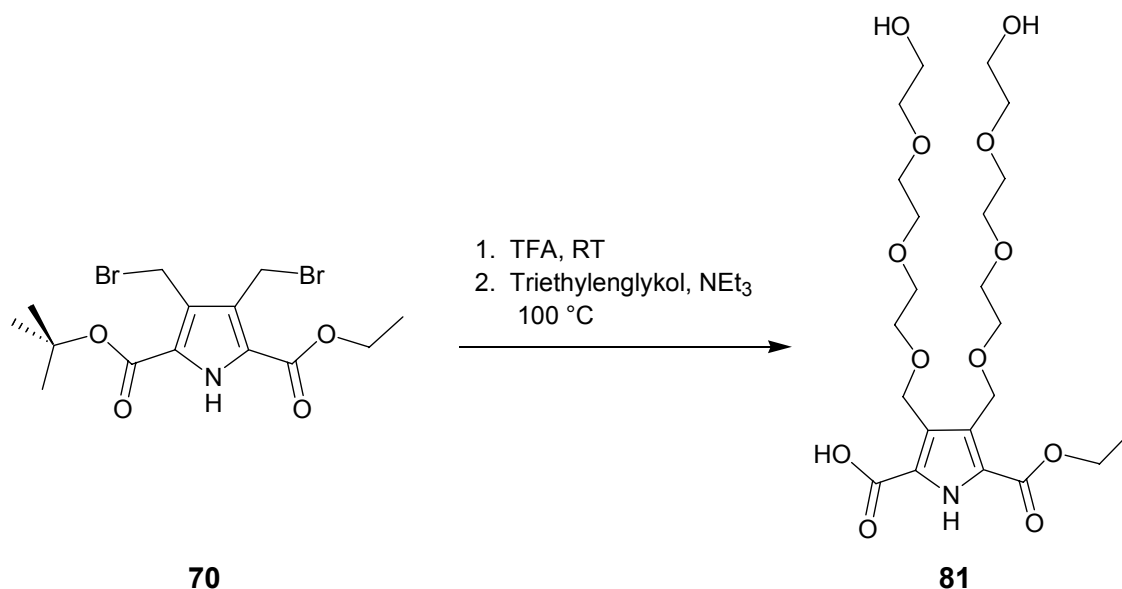
#### 4.1.4 Synthese eines wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterions

Ziel dieses Teilprojekts war es, ein zwitterionisches Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Bindungsmotiv zu erzeugen, das auch in wässrigem Dimethylsulfoxid oder reinem Wasser ausreichend löslich ist, um dort auf seine Selbstassoziationseigenschaften hin untersucht werden zu können. Dies war, wie in Vorarbeiten von *Schmuck* gezeigt, für das unsubstituierte System **8** nicht in ausreichendem Maße der Fall,<sup>[67]</sup> so dass dieses vielversprechende supra-molekulare System bisher noch nicht umfassend untersucht werden konnte. Eine Erhöhung der Löslichkeit dieses Strukturtyps insbesondere in Wasser sollte hier - in Anlehnung an das Vorgehen in Kapitel 4.1.3 - durch Einführung hydrophiler Gruppen an dem im Rahmen dieser Arbeit bereits erfolgreich synthetisierten 3,4-Bisbromomethylpyrroldiester-Baustein **70** erreicht werden. Mit Blick auf seinen amphiphilen Charakter, insbesondere aber natürlich auf seine unbeschränkte Löslichkeit in Wasser, wurde Triethylenglykol als geeignete Gruppe ausgewählt. Zur Erzeugung des Bindungsmotivs sollte als nächstes selektiv an einer der beiden orthogonal geschützten Carboxy-Funktionen eine Guanidin-Einheit angeknüpft und schließlich aus der verbliebenen Ester-Gruppe unter Entstehung des zwitterionischen Zielmoleküls **80** die Säure freigesetzt werden (Abbildung 66).



**Abb. 66:** Retrosynthetische Zerlegung des angestrebten wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterions **80**.

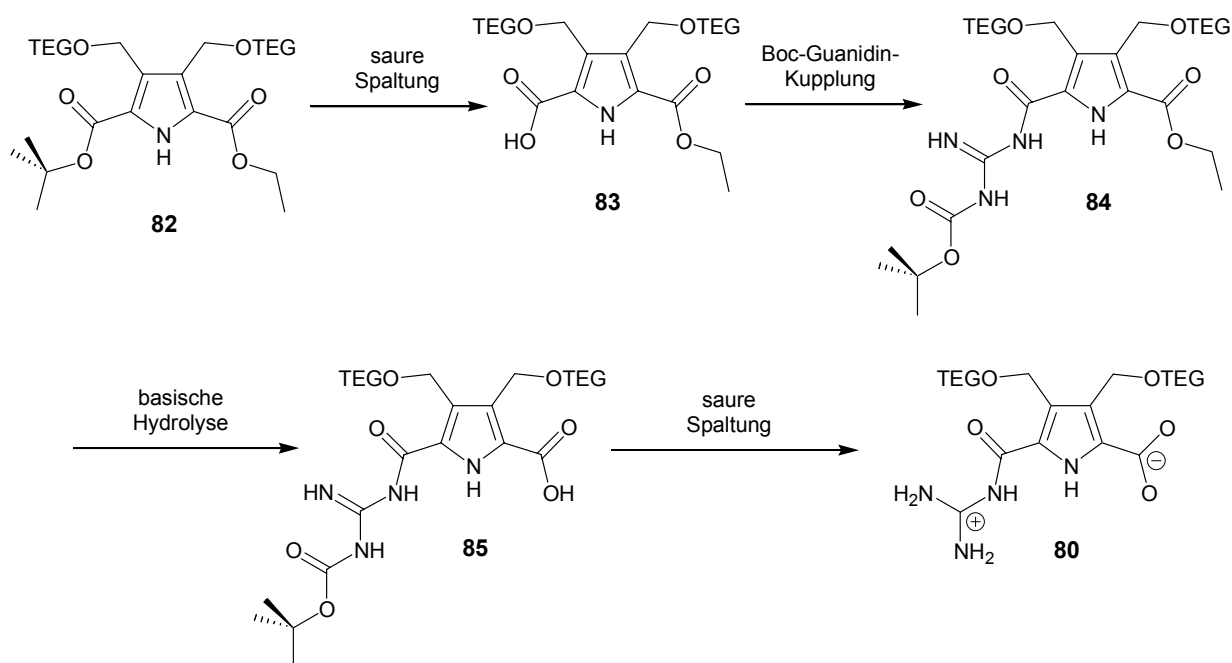
Mit seinen freien *OH*-Gruppen verfügt Triethylenglykol über Funktionalitäten, die unter Entstehung der entsprechenden Ether mit den elektrophilen benzyllischen Positionen des Bisbromomethyl-Bausteins **70** zu reagieren vermögen. Die Reaktionsbedingungen mussten dabei so gewählt werden, dass je ein Triethylenglykol mit einem benzyllischen Bromid in Reaktion tritt und nicht etwa ein Kronenether-ähnliches Produkt als Folge einer intramolekularen Cyclisierung entsteht. Diese Nebenreaktion sollte durch Verwendung eines Überschusses an Triethylenglykol zurückgedrängt werden können. Zum anderen sollte nach Möglichkeit eine Umesterung einer oder beider Ester-Gruppen vermieden werden. Vor diesem Hintergrund erschienen stark basische Bedingungen zumindest bei langen Reaktionszeiten als ungünstig. Die in Kapitel 4.1.3 für die Substitution der Bromomethyl-Gruppen in Verbindung **70** mit *n*-Hexanol entwickelten Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Triethylamin als Base bei erhöhter Reaktionstemperatur erschienen daher auch für das vorliegende Problem geeignet. In Anlehnung an das dort erfolgreiche Vorgehen wurde in einem ersten Schritt zur Abspaltung der *tert*-Butyl-Gruppe der Pyrrolcarbonsäurediester **70** mit Trifluoressigsäure behandelt<sup>[188]</sup> und die nur als Rohprodukt isolierte freie Monosäure mit einem Überschuss Triethylamin in Triethylenglykol als Reaktant und Lösungsmittel für 24 Stunden erhitzt (Abbildung 67). Auf Toluol als Cosolvens wurde im vorliegenden Fall verzichtet, da sich dann mit der verwendeten großen Menge Triethylenglykol ein 2-Phasen-Gemisch ausbildete. Es zeigte sich, dass neben Spuren des Eduktes und geringen Mengen anderer Nebenprodukte nur ein Hauptprodukt entstanden war.



**Abb. 67:** Saure Spaltung des *tert*-Butylesters in **70** und anschließende Substitution der Benzyl-Positionen mit Triethylenglykol.

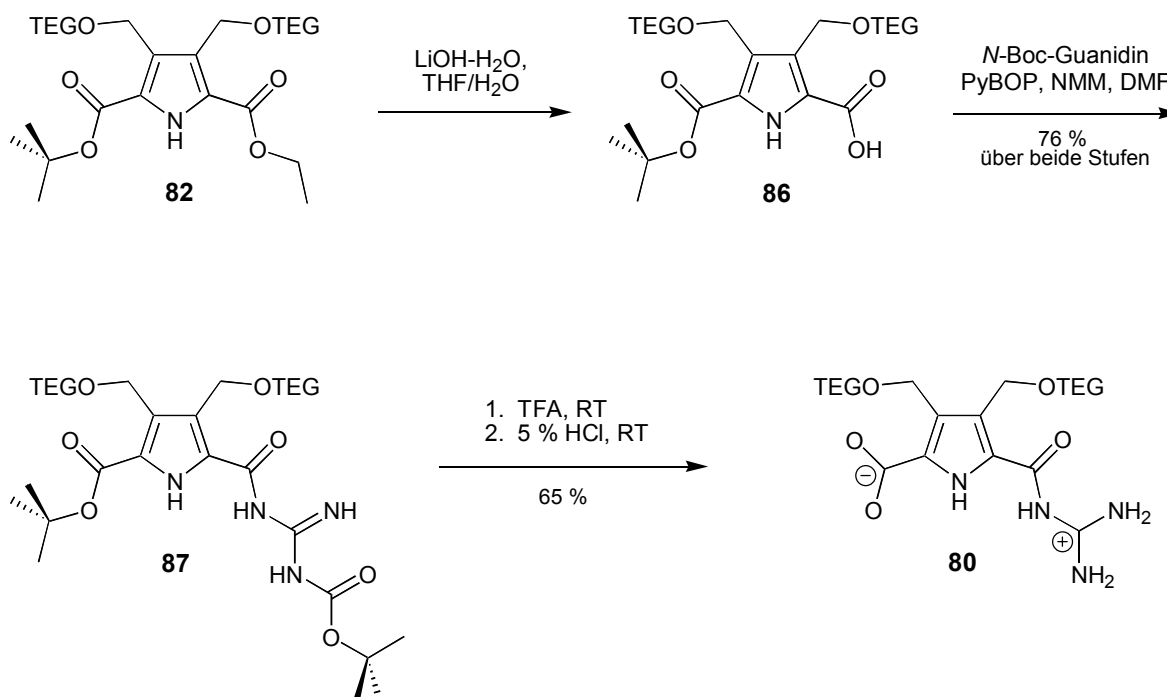


Für die weiteren synthetischen Transformationen, die Guanidinylierung einer der beiden Carboxy-Funktionen von **82** und die Freisetzung der anderen Säure-Funktion, waren verschiedene Abfolgen denkbar. Für den vorliegenden Fall wurde ein Weg gewählt, dessen Schlüsselschritt die Anknüpfung von *N*-Boc-geschütztem Guanidin **18** mit PyBOP als Kupplungsreagenz an eine freie Säure-Funktion darstellt. Diese Methode wurde in der Gruppe von *Schmuck* für unsubstituierte Pyrrolcarbonsäuren entwickelt und lieferte dort Ausbeuten von über 80 % (siehe Kapitel 3.1, Abbildung 14).<sup>[91]</sup> Mit Blick auf eine möglichst kurze Synthesesequenz erschien es vernünftig, nicht etwa zunächst durch Behandlung mit Säure den *tert*-Butylester in die freie Säure **83** zu überführen und an dieser die *N*-Boc-Guanidin-Kupplung vorzunehmen. Denn für die abschließende Freisetzung der zwitterionischen Struktur müsste nicht nur zunächst der verbliebene Ethylester basisch hydrolysiert, sondern durch erneute Säurebehandlung auch noch die *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe der Guanidin-Einheit sauer gespalten werden. Dieser Weg würde also insgesamt vier Schritte umfassen (Abbildung 69).



**Abb. 69:** Mögliche Herstellung des Zwitterions **80** über eine vierstufige Kupplungs- und Entschützungssequenz (TEG = Triethylenglykol).

Die Tatsache, dass es sich sowohl bei dem *tert*-Butylester als auch der Guanidin-Carbamat-Schutzgruppe um säurelabile Funktionalitäten handelt, erlaubte einen kürzeren Zugang zum gewünschten zwitterionischen Produkt **80**, der lediglich drei Schritte umfasst und in nachfolgender Abbildung dargestellt ist.



**Abb. 70:** Herstellung des löslichen Zwitterions **80** über eine dreistufige Kupplungs- und Entschützungssequenz (TEG = Triethylenglykol).

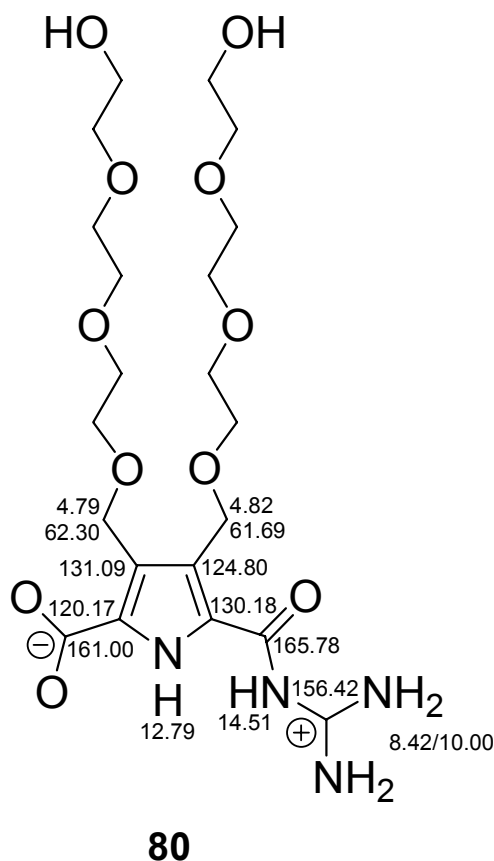
Bei diesem Verfahren wurde zunächst durch basische Hydrolyse mit Lithiumhydroxid selektiv der Ethylester **82** verseift und die als Rohprodukt in hoher Reinheit erhaltene Monosäure **86** ohne weitere Aufarbeitung über ihren PyBOP-vermittelten Aktivester mit *N*-Boc-Guanidin (**18**) verknüpft. Die Gesamtausbeute für diesen zweistufigen Prozess hin zur zweifach *tert*-Butyl-geschützten Zwischenstufe **87** lag bei sehr guten 76 %. Bei der Ausarbeitung geeigneter Reaktionsbedingungen für den letzten Schritt, die Entfernung beider *tert*-Butyl-Schutzgruppen, ergaben sich unerwartet erhebliche Probleme. Reine Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur als analoge Bedingungen zur erfolgreichen Entschützung des Bisbromomethylpyrroldiester-Bausteins **70** führten zwar zu einer vollständigen Umsetzung des Eduktes, lieferten jedoch ein komplexes Produktgemisch. Mit Blick auf die mit Trifluor-

essigsäure gelungene Entschützung des Bausteins **70** und in der Annahme, dass es sich bei den Polyether-Brücken des Substrats um säurestabile Gruppen handelt, steht der uneinheitliche Verlauf der Reaktion vermutlich mit den freien Hydroxy-Funktionen der Triethylenglykol-Seitenketten in Zusammenhang. Jedoch erbrachte auch der Zusatz von Triethylsilan oder Resorcinoldimethylether als Abfangreagentien für das möglicherweise zu unerwünschten Nebenreaktionen führende reaktive *tert*-Butyl-Carbokation<sup>[188]</sup> keine Verbesserung. Die Wahl milderer Abspaltungsbedingungen mit Trifluoressigsäure-Ethanol- bzw. Dichlormethan-Mischungen oder die Durchführung der Reaktion bei 0 °C verlangsamten lediglich die Umsetzung und führten nach längeren Reaktionszeiten zu identischen Befunden. Die Verwendung anderer Carbonsäuren wie reiner Ameisensäure oder Eisessig erbrachte ebenfalls keine einheitlichere Umsetzung. Weitere Versuche mit wässriger Salzsäure zeigten schließlich, dass eine zunächst zweistündige Behandlung des zweifach *tert*-Butyl-geschützten Zwitterions **87** mit reiner Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur, gefolgt von einer zweistündigen Umsetzung des durch Abtrennen der Trifluoressigsäure bei 40 °C im Vakuum isolierten Produktgemisches mit 5 %-iger Salzsäure bei Raumtemperatur, das entschützte Zwitterion **80** nahezu ohne Nebenprodukte liefert. Zur Isolierung des Zielmoleküls wurde die salzsaure Lösung bei 0 °C durch Zugabe festen Natriumhydroxids neutralisiert und bei 75 °C im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Zur Abtrennung des bei der Neutralisation entstandenen Natriumchlorids und der geringen Menge an Nebenproduktes wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an einer RP 18-Silicagel-Phase mit einem Wasser-Methanol-Eluenten aufgearbeitet. Man erhielt so das gewünschte Zwitterion **80** in reiner Form und mit einer sehr guten Ausbeute von 65 % bezüglich der zweifach geschützten Vorstufe **87**.

Bereits im Reaktionsverlauf und endgültig in anschließenden Experimenten zur Löslichkeit des Zwitterions **80** wurde klar, dass die Einführung der Triethylenglykol-Ketten ihren Zweck erfüllt und zu einem in Wasser löslichen Abkömmling des Zwitterions **8** geführt hatte. Auch Dimethylsulfoxid eignete sich als Solvens, während das Produkt in reinem Methanol kaum in Lösung ging.



Für die Zielverbindung, das wasserlösliche Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Bindungsmotiv **80**, wurde mit Hilfe von NMR-Kopplungsexperimenten und NOE-Untersuchungen eine Zuordnung der beobachteten NMR-Signale vorgenommen (Abbildung 71):

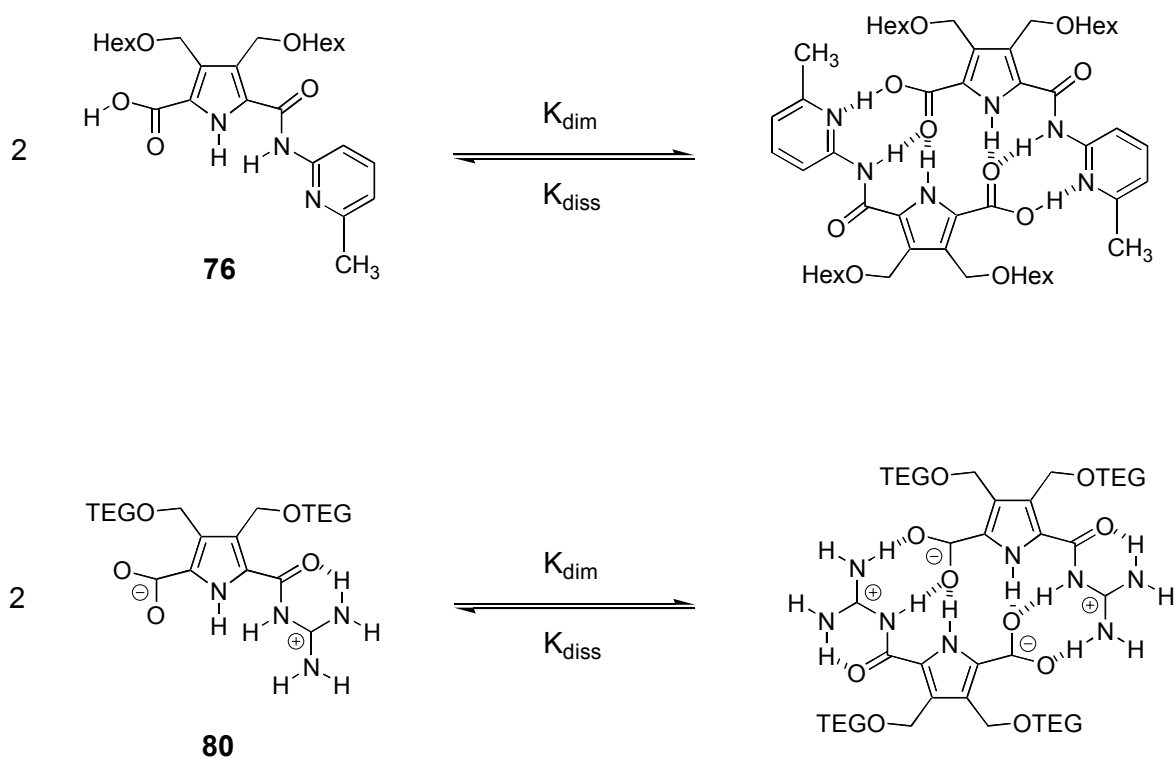


**Abb. 71:** Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale (300 bzw. 75 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ ) des wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Bindungsmotivs **80**.

Mit dem in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Bisbromomethyl-funktionalisierten unsymmetrischen Pyrrolcarbonsäurediester **70** als zentralem Baustein war es durch die oben geschilderten Umsetzungen auch in diesem Fall gelungen, die Löslichkeitseigenschaften des zu untersuchenden Bindungsmotivs durch Einführung geeigneter Substituenten im gewünschten Sinn zu beeinflussen. Das über eine vielstufige Synthesesequenz mit mehreren bisher noch nicht beschriebenen Zwischenstufen hergestellte neuartige Zielmolekül erwies sich als in Wasser ausreichend löslich und konnte somit umfassenden Bindungsstudien in hochpolaren bis hin zu wässrigen Lösungen zugeführt werden, deren Ergebnisse in Kapitel 4.1.5 dargelegt werden.

#### 4.1.5 Thermodynamische Untersuchungen zur Dimerisierung der neutralen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure und des zwitterionischen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylats

Nach erfolgreicher Synthese sowohl des wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterions **80** als auch der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** als neutralem Zwitterion-Analogen konnten Bindungsstudien zu deren Selbstassoziationsverhalten in verschiedenen Lösungsmitteln unternommen werden. Beide Dimerisierungsgleichgewichte sind in nachfolgender Abbildung noch einmal dargestellt.



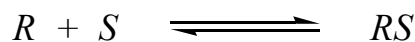
**Abb. 72:** Dimerisierungsgleichgewichte für die beiden selbstkomplementären Bindungsmotive **76** und **80** (TEG = Triethylenglykol).

Zur Untersuchung derartiger Assoziationsprozesse zwischen organischen Molekülen in Lösung und Bestimmung der zugehörigen Bindungskonstanten stehen verschiedene physikalisch-organische Methoden zur Verfügung. Häufige Verwendung haben Fluoreszenzmessungen, die UV-VIS- und die IR-Spektroskopie sowie insbesondere die NMR-Spektro-

skopie gefunden.<sup>[93]</sup> Die Vorteile der NMR-spektroskopischen Methoden gegenüber den optischen Verfahren liegen in erster Linie in der geringen Gefahr von Fehlinterpretationen auf Grund möglicher Probenverunreinigungen, die beispielsweise im Fall der Fluoreszenzmessung durch konkurrierende Quench-Prozesse leicht zu falsch-positiven bzw. negativen Ergebnissen führen können. Zudem liefern die NMR-spektroskopischen Daten neben der Bindungskonstanten in günstigen Fällen auch detaillierte Informationen über die Struktur des vorliegenden supramolekularen Assoziats, während die optischen Verfahren in der Regel keine Unterscheidung zwischen einer strukturell eindeutig definierten Komplexierung und einer unspezifischen Cluster-Bildung erlauben.<sup>[93, 94]</sup>

Grundlage der Bestimmung von Assoziationskonstanten durch NMR-Titrationsexperimente<sup>[93, 94]</sup> ist die durch eine supramolekulare Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Substrat veränderte chemische Umgebung einzelner Atome, die beispielsweise in Form von Wasserstoffbrücken oder anderen schwachen Wechselwirkungen an der Bindung beteiligt sind. Folgerichtig lassen sich für solche Atome mit einer im Vergleich zum ungebundenen Zustand veränderten chemischen Umgebung im NMR-Spektrum auch veränderte chemische Verschiebungen beobachten. Die Differenz  $\Delta\delta$  zwischen der chemischen Verschiebung im assoziierten Zustand  $\delta_{ass}$  und der im ungebundenen Molekül  $\delta_{frei}$  wird dabei als *complexation-induced shift* (CIS) bezeichnet und kann als Maß für die Assoziation, also die Stabilität des gebildeten Rezeptor-Substrat-Komplexes, herangezogen werden.

Für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden Bindungsphänomene beruht das Verfahren auf der Annahme eines einfachen Assoziationsgleichgewichts zwischen Rezeptor  $R$  und Substrat  $S$  und dem heterodimeren Komplex  $RS$ :



Die Gleichgewichtskonstanten für die Assoziation  $K_{ass}$  bzw. die Dissoziation  $K_{diss}$  ergeben sich aus dem Massenwirkungsgesetz unter Vernachlässigung der zugehörigen Aktivitätskoeffizienten wie folgt:

$$K_{ass} = \frac{[RS]}{[R] \cdot [S]} = \frac{1}{K_{diss}} \quad \text{G1}$$

Für die Gleichgewichtskonzentrationen von Rezeptor und Substrat mit  $[R_0]$  und  $[S_0]$  als Ausgangskonzentrationen gilt dabei:

$$[R] = [R_0] - [RS] \quad \text{bzw.} \quad [S] = [S_0] - [RS] \quad \mathbf{G2}$$

Da es sich bei Assoziationsprozessen um dynamische Gleichgewichte handelt, ist deren Austauschgeschwindigkeit zwischen den freien Komponenten  $R$  und  $S$  und dem Assoziat  $RS$  im Vergleich zur NMR-Zeitskala für die Auswertung einer NMR-Titration von entscheidender Bedeutung. Bei einem ausreichend langsamen Austausch beobachtet man je einen Signalsatz für die freien Moleküle und für den Komplex. Die Ermittlung der Komplexbildungskonstanten erfolgt dann direkt über die Integration der jeweiligen Signale.

Besitzt das untersuchte Gleichgewicht jedoch eine hohe Austauschgeschwindigkeit, so fallen beide Signale unterschiedlicher Verschiebung zu einem einzigen Signal mit einer gewichteten mittleren Verschiebung zusammen, das sich wie folgt beschreiben lässt:

$$\delta_{beo} = \frac{[R_0] - [RS]}{[R_0]} \cdot \delta_R + \frac{[RS]}{[R_0]} \cdot \delta_{RS} \quad \text{bzw.} \quad \delta_{beo} = \delta_R + \frac{[RS]}{[R_0]} \cdot \Delta\delta \quad \mathbf{G3}$$

mit  $\Delta\delta = \delta_{RS} - \delta_R$

Die bei einer NMR-Titration beobachtete chemische Verschiebung  $\delta_{beo}$  ist demnach eine Funktion der Ausgangskonzentrationen des Rezeptors  $[R_0]$ , der chemischen Verschiebung des freien Rezeptors  $\delta_R$  sowie der chemischen Verschiebung des Komplexes  $\delta_{RS}$  und der Gleichgewichtskonzentration des Komplexes  $[RS]$ .

Zusammenführen obiger Gleichungen für die Dissoziationskonstante (**G1**) und die Gleichgewichtskonzentrationen (**G2**) und Lösung der resultierenden quadratischen Gleichung liefert für die Komplexkonzentration:

$$[RS] = \frac{1}{2} \cdot \left\{ K_{diss} + [R_0] + [S_0] - \sqrt{(K_{diss} + [R_0] + [S_0])^2 - 4 \cdot [R_0] \cdot [S_0]} \right\} \quad \mathbf{G4}$$

Ersetzt man nun die Komplexkonzentration  $[RS]$  in Gleichung (G3) durch diesen Ausdruck (G4), gelangt man zu einer Formel, in der die beobachtete Verschiebung  $\delta_{beo}$  als Funktion der bekannten Anfangskonzentrationen von Rezeptor  $[R_0]$  und Substrat  $[S_0]$ , der chemischen Verschiebung des freien Rezeptors  $\delta_R$  sowie der chemischen Verschiebung des Komplexes  $\delta_{RS}$  bzw.  $\Delta\delta$  und der Dissoziationskonstante  $K_{diss}$  als der zu bestimmenden Größe beschrieben ist:

$$\delta_{beo} = \delta_R + \frac{\Delta\delta}{2 \cdot [R_0]} \cdot \left\{ K_{diss} + [R_0] + [S_0] - \sqrt{(K_{diss} + [R_0] + [S_0])^2 - 4 \cdot [R_0] \cdot [S_0]} \right\} \quad \text{G5}$$

Gleichung (G5) beschreibt eine Hyperfläche, die durch die Variablen  $[R_0]$ ,  $[S_0]$  und  $\delta_{beo}$  bestimmt wird. Im Experiment wird üblicherweise ein Wert, z. B.  $[R_0]$ , konstant gehalten und die andere Komponente  $S$  zutitriert. Die erhaltene Titrationskurve ist somit nur ein zweidimensionaler Schnitt durch die dreidimensionale Hyperfläche. Zur Auswertung wird Gleichung (G5) iterativ in einer nicht-linearen Kurvenregression den in der NMR-Titration ermittelten chemischen Verschiebungen angeglichen. Während die Ausgangskonzentrationen  $[R_0]$ ,  $[S_0]$  und die Messgröße  $\delta_{beo}$  bekannt sind, ergeben sich die unbekannten Größen  $\delta_{RS}$  bzw.  $\Delta\delta$  sowie die gesuchte Dissoziationskonstante  $K_{diss}$  aus den Parametern der angepassten Kurvenfunktion.

Die tatsächliche Stärke einer Rezeptor-Substrat-Wechselwirkung zeigt sich dabei nicht unmittelbar an den Absolutwerten des CIS, sondern ist vielmehr durch die Form der Titrationskurve bestimmt. So können die CIS verschiedener Signale einer Rezeptor-Substrat-Komplexierung sehr unterschiedlich stark ausfallen, wobei für gewöhnlich die Signale von Atomen, die unmittelbar in die Bindung einbezogen sind, auf Grund ihrer am stärksten durch die Komplexierung veränderten elektronischen Umgebung die größten CIS aufweisen. Nur indirekt, über weitreichendere Elektronendichteververschiebungen betroffene Atome der beteiligten Moleküle unterliegen gewöhnlich einem deutlich geringeren CIS. Weil aber immer dieselbe Komplexbildung Ursache der beobachteten Verschiebungen ist, müssen auch die relativen Formen der zugehörigen Titrationskurven und somit die ermittelten Assoziationskonstanten zumindest theoretisch gleich sein. Mit Blick auf bei der Durchführung der Experimente auftretende Fehler werden bei einer NMR-Titration jedoch üblicherweise solche Signale verfolgt, die einen großen CIS aufweisen und damit fehlertoleranter sind als solche mit nur kleinen Änderungen der Verschiebung.

Die bisherigen Ausführungen beschreiben allgemein die Assoziation zweier unterschiedlicher Moleküle zu einem heterodimeren Komplex. Für den Sonderfall einer homodimeren Wechselwirkung, also der Selbstassoziation eines Moleküls, sind die Variablen  $[R_0]$  und  $[S_0]$  jeweils durch zwei  $[C_0]$  (also:  $[R_0] = [S_0] = 2[C_0]$ ) zu ersetzen, wobei  $[C_0]$  für die Gesamtkonzentration an selbstkomplementärem Substrat  $C$  steht. Die für die NMR-Titration maßgebliche Gleichung (G5) geht damit für den Fall der Selbstassoziation in folgende Form über:<sup>[191, 192]</sup>

$$\delta_{\text{beo}} = \delta_C + \frac{\Delta\delta}{4 \cdot [C_0] \cdot K_{\text{dim}}} \cdot \left\{ 1 + 4 \cdot [C_0] \cdot K_{\text{dim}} - \sqrt{1 + 8 \cdot [C_0] \cdot K_{\text{dim}}} \right\} \quad \text{G6}$$

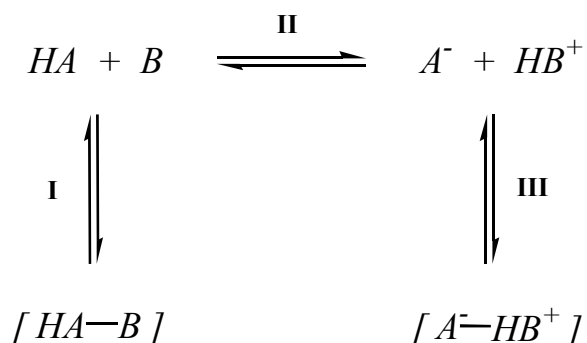
mit  $\Delta\delta = \delta_{\text{dim}} - \delta_C$       und       $K_{\text{dim}} = \frac{1}{K_{\text{diss}}}$

Experimentell handelt es sich bei der Bestimmung von Selbstassoziationskonstanten nicht um eine Titration, bei der eine Komponente zu einer Vorlage einer zweiten zugegeben wird, sondern man führt vielmehr ein Verdünnungsexperiment durch, in dem lediglich die Veränderung der chemischen Verschiebungen in Abhängigkeit von der Substratkonzentration  $[C_0]$  verfolgt wird. Das Ausmaß an Dimerisierung ist dabei jeweils durch die Gleichgewichtskonstante  $K_{\text{dim}}$  und die Konzentration in der Lösung bestimmt und verändert sich im Verlauf der Verdünnungsreihe.

Für schwache Komplexe konnten *Person* und *Deranleau* zeigen, dass aussagekräftige Informationen über die Stärke einer Wechselwirkung nur in einem bestimmten Bereich der Titrationskurve enthalten sind.<sup>[193, 194]</sup> Dieser Kurvenbereich wird durch den sogenannten  $p$ -Wert ( $p$  für *probability of binding*) bestimmt, der das Verhältnis von tatsächlich vorliegender Konzentration an Komplex  $[RS]$  und dessen maximal möglicher Konzentration  $[R_0]$  bzw.  $[S_0]$  angibt<sup>[195]</sup> und bei einer Titrationen empirisch zwischen 0.2 und 0.8 liegen sollte. Bereiche außerhalb dieses Konzentrationsfensters liefern keine brauchbaren Informationen zur Bestimmung einer Assoziationskonstante, da sich dort ( $R$  oder  $S$  in hohem Überschuss) die Kurvenverläufe auch deutlich verschieden starker Wechselwirkungen sehr ähnlich werden. Um bei einer NMR-Titration aber im Bereich geeigneter  $p$ -Werte messen zu können, muss zuvor eine ungefähre Annahme über die Größe der zu bestimmenden Bindungskonstanten gemacht werden. Bei der Messung sollte die beobachtete Spezies im Idealfall eine

Konzentration von einem Zehntel der Dissoziationskonstante besitzen; die Konzentration des Titranten sollte im Verlauf der Titration etwa von einem Zehntel bis zum Zehnfachen der Dissoziationskonstante ansteigen.

Bei der Untersuchung von Bindungsphänomenen zwischen Molekülen, die über saure und basische Gruppen verfügen, bedarf es zusätzlich der Unterscheidung zwischen einer Protonenübertragung in einer Säure-Base-Reaktion ohne weitere Assoziation und einer tatsächlichen supramolekularen Wechselwirkung, da durch beide Prozesse die chemischen Umgebungen und damit die NMR-Verschiebungen der beteiligten Atomgruppen verändert werden. Folgende Gleichgewichte sind dabei denkbar:



Ob die beobachteten CIS in solchen Systemen auf eine Säure-Base-Reaktion (**II**) oder tatsächlich auf eine supramolekulare Wechselwirkung (**I**, **III**) zurückzuführen sind, lässt sich auf einfache Weise durch Verdünnungsexperimente zeigen.<sup>[94]</sup> Dazu wird eine Lösung der zu untersuchenden Substanzen sukzessive verdünnt. Das Verhältnis der Komponenten bleibt dabei konstant, die Absolutkonzentrationen nehmen jedoch ab. Liegt eine Komplexbildung vor, so resultiert bei der Auftragung der gemessenen chemischen Verschiebungen gegen die Konzentration der Komponenten eine hyperbolische Kurve. Im Falle einer einfachen Protonenübertragung wird keine Konzentrationsabhängigkeit festgestellt, und es resultiert eine zur Abszisse parallele Gerade. Ob es sich bei der zu bestimmenden Wechselwirkung um eine supramolekulare Wechselwirkung als Folge einer Säure-Base-Reaktion (**III**) zwischen den einzelnen Komponenten handelt oder ob der Assoziation keine solche Protonenübertragung vorgelagert ist (**I**), lässt sich jedoch auch mit diesem Experiment nicht unterscheiden. Aussagen hierzu lassen sich nur mit Hilfe zusätzlicher experimenteller Daten zum Beispiel aus Röntgenstrukturuntersuchungen oder der Bestimmung der  $pK_S$ -Werte der beteiligten Systeme treffen.

Die Anwendung der oben abgeleiteten Gleichungen zur Auswertung entsprechender experimenteller NMR-Bindungsstudien setzt die Kenntnis der exakten Stöchiometrie der untersuchten supramolekularen Assoziation voraus. Denn erst nach Auswahl des für einen bestimmten Assoziationsprozess geeigneten funktionalen Zusammenhangs zwischen den beobachteten chemischen Verschiebungen und den Substratkonzentrationen können aus den NMR-Messwerten aussagekräftige Bindungskonstanten abgeleitet werden. Hier müssen gegebenenfalls auf Basis zusätzlicher experimenteller Daten (z. B. mit Hilfe sogenannter Job-Plots, massenspektroskopischen oder röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen) schlüssige Annahmen zur Komplexstöchiometrie getroffen werden.

Für beide hier vorliegenden Fälle - die lipophile neutrale Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** und das wasserlösliche zwitterionische Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **80** - konnte die beim Entwurf der Bindungsmotive angenommene dimere 1:1-Komplexstruktur (siehe Kapitel 2, 3.2 und 4.1) mit Hilfe von massenspektroskopischen sowie Röntgenstrukturuntersuchungen eindeutig abgesichert werden. Während bei der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** MS-Experimente mit Elektronenstoßionisation (EI) keine aussagekräftigen Daten lieferten, beobachtete man bei positiver Elektrosprayionisation (pos. ESI) aus methanolischer Lösung sowohl einen Peak für den Dimer-Komplex zuzüglich einem Natrium-Kation (Spektrum-Basis mit  $m/z = 969$  für  $[2M+Na]^+$ ) als auch die sogar weniger intensiven Monomer-Signale (relative Intensität 85 mit  $m/z = 496$  für  $[M+Na]^+$ , relative Intensität 75 mit  $m/z = 474$  für  $[M+H]^+$ ). Die weiteren Peaks entstammen nachgelagerten Fragmentierungsprozessen (Abbildung 73).

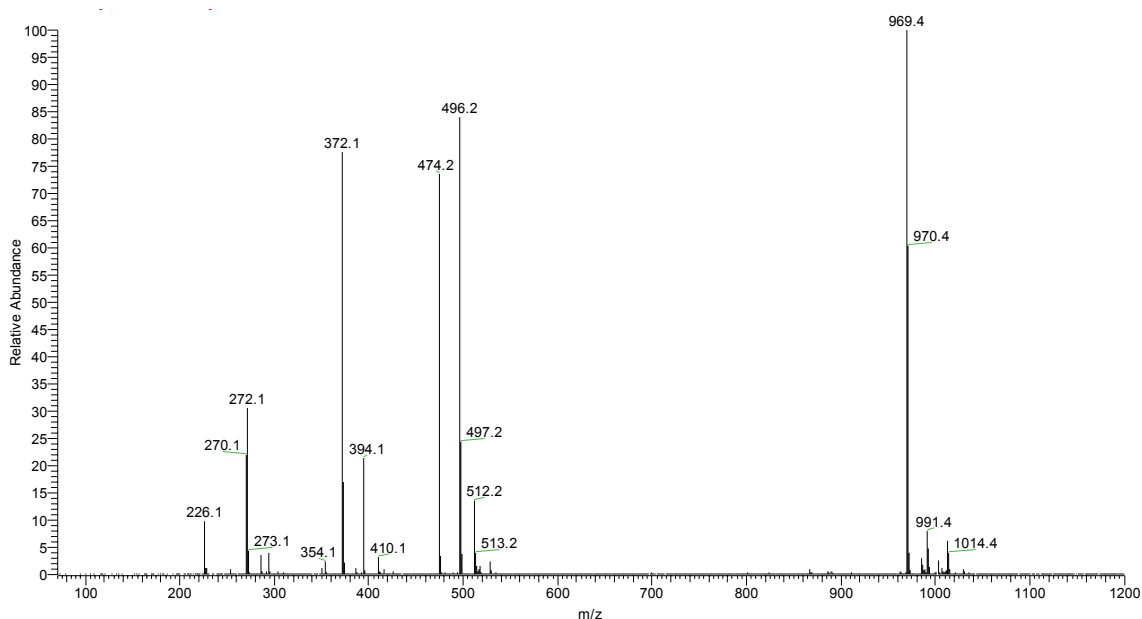


Abb. 73: Massenspektrum der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** (pos. ESI, Lösung in Methanol).



Die Zusammensetzung des bei der Massenzahl  $m/z = 969$  beobachteten Signals ließ sich durch gekoppelte MS-MS-Untersuchungen eindeutig belegen. Das Auftreten des protonierten Monomers bzw. des monomeren Natrium-Adduktes im entsprechenden Tochterionenspektrum bestätigte das Vorliegen des Dimers. Offenbar war es mit Hilfe des vergleichsweise schonenden Elektrosprayionisationsverfahrens, bei dem der untersuchten Probe nur wenig Überschussenergie zugeführt wird, gelungen, die in Lösung vorliegenden supramolekularen Assoziate trotz Ionisierung zu konservieren und als intakte Komplexe in die Gasphase zu überführen. Dabei fällt auf, dass zwar für das Monomer ein Signal sowohl für die protonierte Form  $[M+H]^+$  als auch für das entsprechende Natrium-Assoziat  $[M+Na]^+$  beobachtet wurde, das Dimer jedoch ausschließlich als Natrium-Addukt  $[2M+Na]^+$  auftritt. Dies steht in Übereinstimmung mit der Vorstellung, dass eine Protonierung der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure bevorzugt am basischen Pyridin-*N*-Atom erfolgen sollte, wodurch jedoch die Homodimerisierung empfindlich gestört würde. Für die Anlagerung eines Natrium-Ions hingegen bestehen vielfältige Möglichkeiten wie beispielsweise eine sandwichartige Assoziation an den aromatischen Pyridin- oder Pyrrol-Ring oder auch eine Wechselwirkung mit den Ether-Brücken an den beiden Hexyloxymethyl-Enden des Moleküls.

MS-Untersuchungen am wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterion **80** bestätigten ebenfalls das Vorliegen eines Dimers in Lösung. In diesem Fall war es möglich, mit Hilfe negativer Elektrosprayionisation (neg. ESI) aus einer methanolischen Lösung des Substrats sowohl einen Peak für den Dimer-Komplex (relative Intensität 40 mit  $m/z = 1039$  für  $[2M-H]^-$ ) als auch ein Monomer-Signal (Spektrum-Basis mit  $m/z = 519$  für  $[M-H]^-$ ) zu erhalten; weitere Peaks wurden nicht beobachtet (Abbildung 74).

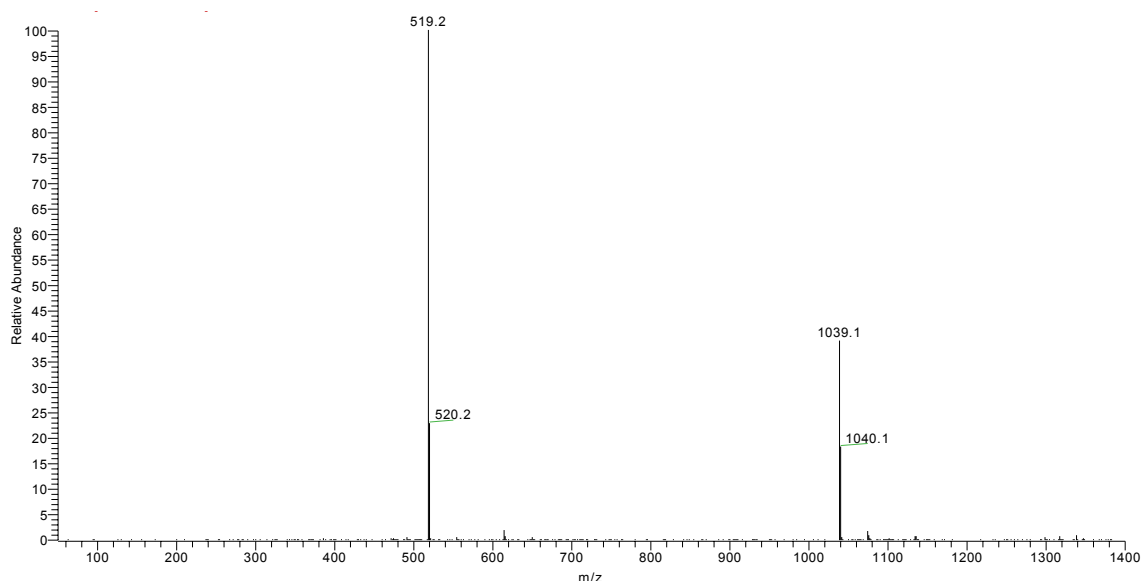
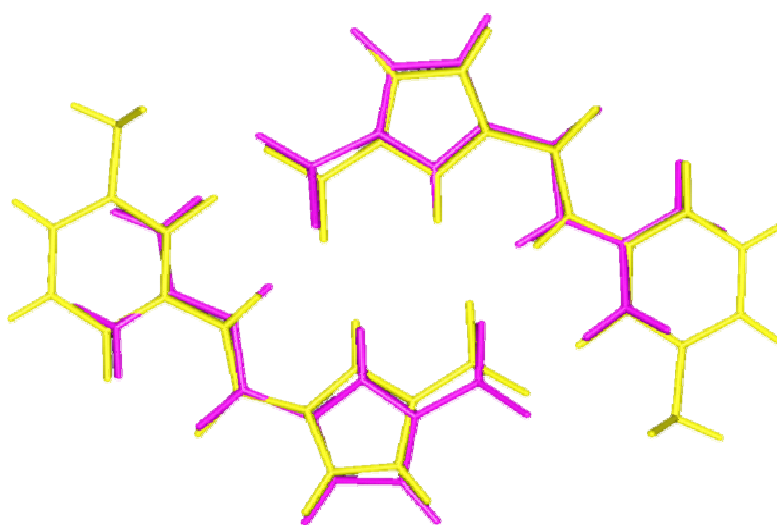


Abb. 74: Massenspektrum des löslichen Zwitterions **80** (neg. ESI, Lösung in Methanol).

Wiederum scheint das Bindungsmotiv selbst mit seinen Wasserstoffbrückendonor- und akzeptorpositionen durch die milden Ionisationsbedingungen nicht in Mitleidenschaft gezogen zu werden. Vermutlich kommt es also überwiegend an den freien Hydroxy-Gruppen an den Triethylenglykol-Kettenenden und nicht im Bereich des Bindungsmotivs zur Proton-Abstraktion und somit zur Erzeugung der notwendigen negativen Überschussladung im Molekül.

Auch wenn durch diese MS-Untersuchungen eindeutig belegt wird, dass sowohl die neutrale Verbindung **76** als auch das Zwitterion **80** in Lösung in Form der erwarteten 1:1-Dimere vorliegen, so ist damit noch nicht die für die nachfolgenden thermodynamischen Studien erwünschte strukturelle Analogie beider Systeme gezeigt. Diese konnte jedoch mit Hilfe von Röntgenstrukturuntersuchungen an beiden Systemen abgesichert werden. Während für das in 3- und 4-Position unsubstituierte Guanidiniumcarbonylcarboxylat-Zwitterion **8** aus vorangegangenen Arbeiten in der Gruppe von *Schmuck* bereits eine Röntgenstruktur vorlag (siehe Kapitel 3.2, Abbildung 31 und nachfolgende Abbildung, rot), die die angenommene Homodimer-Komplexbildung sowie das postulierte planare Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zumindest für den Festkörper bestätigte,<sup>[196]</sup> stand ein solcher experimenteller Nachweis für die Dimerisierung des neutralen Bindungsmotivs noch aus. Röntgenstrukturuntersuchungen an aus Aceton-Lösungen erhaltenen Kristallen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** konnten diese Lücke schließen (Abbildung 75, gelb).

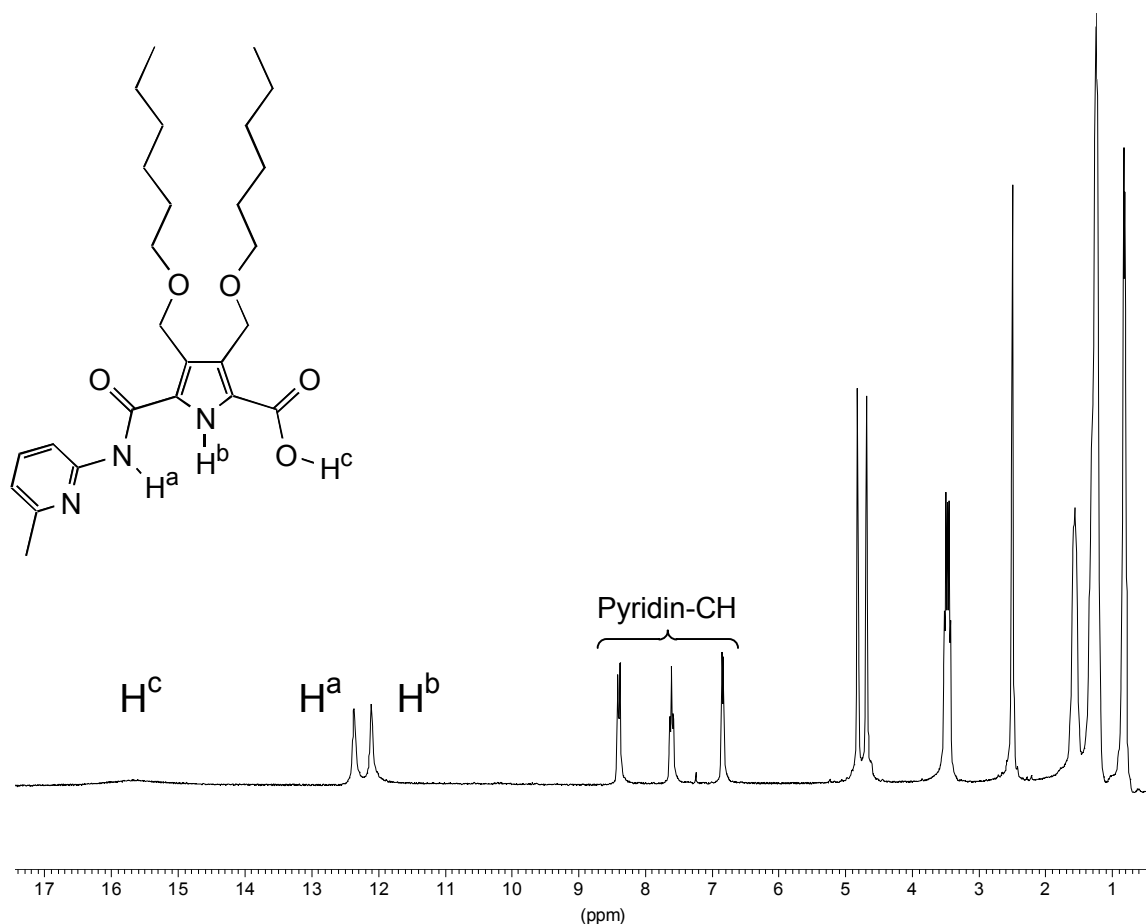


**Abb. 75:** Superposition der dimeren Festkörperstrukturen des zwitterionischen Guanidiniumcarboxylats **8** (rot) und der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** (gelb); die beiden Hexyloxymethyl-Substituenten in **76** sind der Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet.

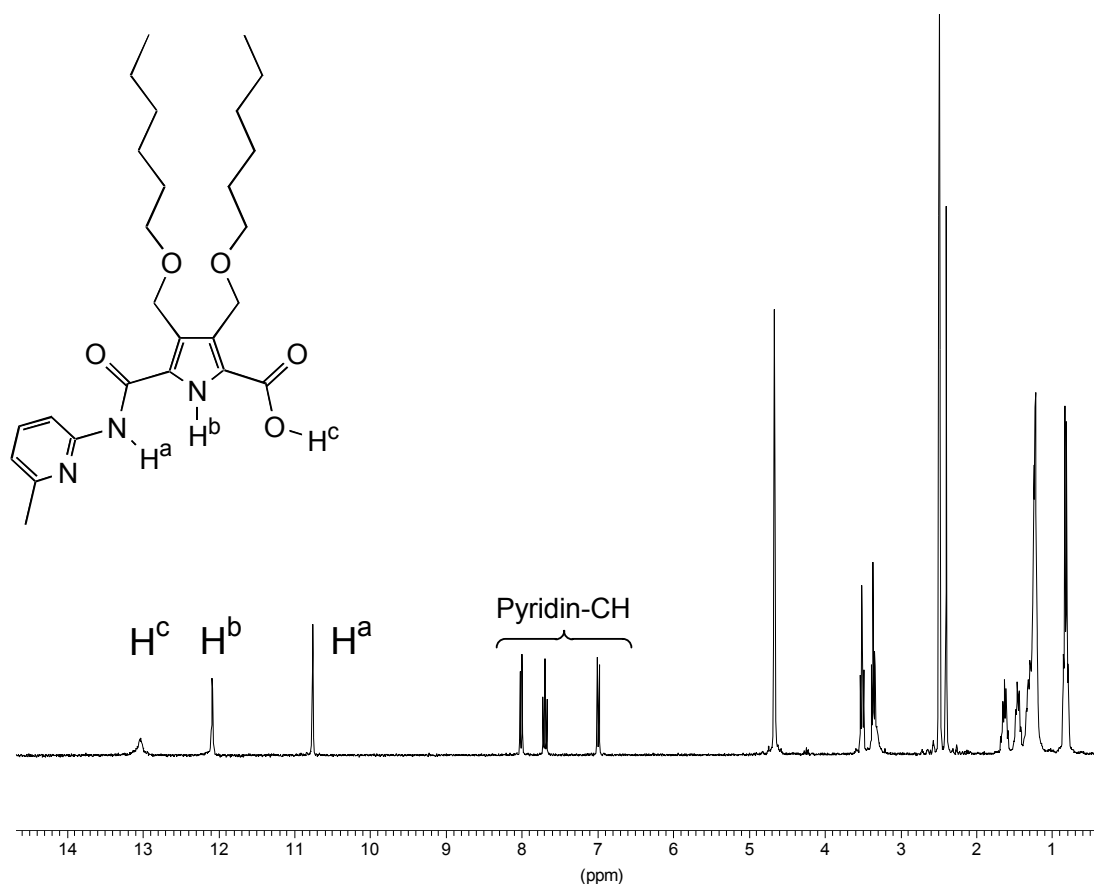
Dabei zeigte sich, dass auch in diesem Fall die in den Entwurf eingeflossenen Vorstellungen (siehe Kapitel 2 und 4.1) weitgehend bestätigt werden: Auch die lipophile Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** bildet zumindest im Festkörper perfekt planare, homodimere Strukturen aus. Eine Überlagerung der im Festkörper vorgefundenen supramolekularen Bindungsverhältnisse für die neutrale Struktur **76** und die zwitterionische Struktur **8** (Abbildung 75) belegt, dass die Amidopyridinpyrrolcarbonsäure tatsächlich ein den Guanidiniumcarboxylat-Zwitterionen analoges Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster mit nahezu identischen Atomabständen zwischen den die Protonen tragenden Heteroatomen ausbildet. Ebenso unterstützt die Röntgenstruktur der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure das aus NMR-Untersuchungen (siehe unten Abbildung 76) abgeleitete Ergebnis, dass es sich bei der Homodimerisierung von **76** tatsächlich um eine neutrale Wechselwirkung zwischen einer Carbonsäure in ihrer protonierten und einem Amidopyridin in seiner unprotonierten Form handelt und der Wechselwirkung nicht etwa ein Protonentransfer vorausgeht. Dies wird deutlich an der Lage des Carbonsäure-Protons, das mit einem Abstand von 1.03 Å zum Carbonsäure-*O*-Atom eine für solche Fälle typische Bindungslänge aufweist, während sein Abstand zum Pyridin-*N*-Atom mit 1.59 Å deutlich größer ausfällt.

Auf Basis dieser experimentellen Befunde zum Assoziationsverhalten sowohl des Zwitterions **80** wie auch dessen neutralen Analogons **76** konnte für die nachfolgenden NMR-Bindungsstudien<sup>[93, 94]</sup> die oben abgeleitete Gleichung zur Beschreibung von Homodimerisierungsprozessen (**G6**) zugrunde gelegt werden, um quantitative Aussagen über die jeweiligen Komplexstabilitäten der Dimere in unterschiedlichen Lösungsmitteln zu erhalten. Erste NMR-Untersuchungen lieferten bereits Hinweise darauf, dass die Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** in Chloroform stabile Dimere auszubilden vermag, während in reinem Dimethylsulfoxid die Selbstassoziation bereits vollständig aufgehoben zu sein scheint. Dies wird deutlich beim Vergleich der chemischen Verschiebungen insbesondere der am Dimerisierungsprozess beteiligten *NH*- und *CO<sub>2</sub>H*-Protonensignale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei unterschiedlichen Konzentrationen sowohl in CDCl<sub>3</sub>-Lösungen als auch in Lösungen in Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>: Während in Chloroform in Abhängigkeit von der Substratkonzentration CIS von bis zu 1 ppm auftraten, erwiesen sich die chemischen Verschiebungen der *NH*- bzw. *CO<sub>2</sub>H*-Signale in Dimethylsulfoxid als konzentrationsunabhängig. Darüber hinaus sind in Dimethylsulfoxid das Carbonsäure-Proton mit  $\delta = 13.0$  bzw. das Amid-*NH* mit  $\delta = 10.8$  ppm deutlich gegenüber den entsprechenden Signalen in der gesättigten Chloroform-Lösung ( $\delta = 15.7$  bzw.  $\delta = 12.4$  ppm) hochfeldverschoben, was ebenfalls auf die fehlende Assoziation in Dimethyl-

sulfoxid schließen lässt. Die chemischen Verschiebungen der Pyridin-Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **76** weisen zudem für unprotonierte Amidopyridine typische Werte auf<sup>[197]</sup> und belegen so, dass dem Dimerisierungsprozess nicht etwa eine Säure-Base-Reaktion vorgelagert ist und es sich wie gefordert tatsächlich nur um eine neutrale Wechselwirkung auf Basis von Wasserstoffbrücken handelt. Zur Verdeutlichung sind nachfolgend die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren einer gesättigten  $\text{CDCl}_3$ -Lösung der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** (Abbildung 76a, unten) sowie einer Lösung von **76** in Dimethylsulfoxid- $d_6$  (Abbildung 76b, nächste Seite) abgebildet.



**Abb. 76a:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz) einer gesättigten  $\text{CDCl}_3$ -Lösung der Amidopyridinpyrrolsäure **76**.



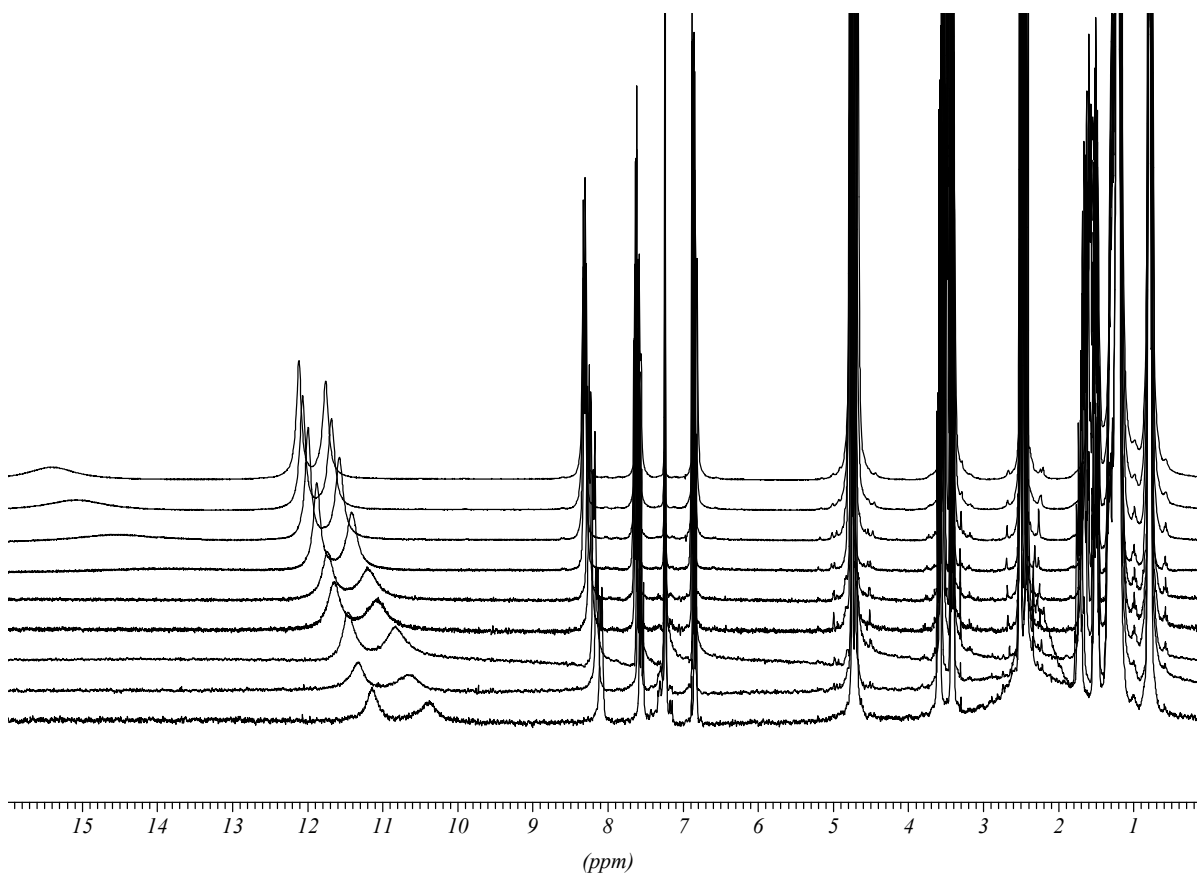
**Abb. 76b:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz) einer Lösung der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** in Dimethylsulfoxid- $d_6$ .

Entsprechend diesen ersten Befunden wurden zunächst umfassende  $^1\text{H}$ -NMR-Bindungsstudien zum Dimerisierungsprozess der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** in Chloroform durchgeführt, um dann zu polareren Chloroform-Dimethylsulfoxid-Lösungsmittelgemischen überzugehen.

Die vorläufigen NMR-Messungen hatten ergeben, dass sich in Chloroform und Chloroform-Dimethylsulfoxid insbesondere das Amid- sowie das Pyrrol- $\text{NH}$ -Signal der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** als Sonden zur Verfolgung des Dimerisierungsprozesses eignen. Beide liegen bei millimolaren Konzentrationen als isolierte und scharfe Signale vor und weisen zudem auf Grund ihrer unmittelbaren Involvierung in den Bindungsprozess in Form von Wasserstoffbrücken einen erheblichen CIS auf. Die Verfolgung beispielsweise der Pyridin- $\text{CH}$ -Signale im Verlauf der Verdünnungsreihe wäre ebenfalls möglich gewesen, wovon jedoch wegen der dort festgestellten nur sehr geringen CIS abgesehen wurde. Es wurden insgesamt vier Messreihen durchgeführt, wobei zunächst reines Chloroform als Lösungsmittel verwendet wurde, um dann mit 1, 2.5 und 5 % Dimethylsulfoxid in Chloroform zu polareren

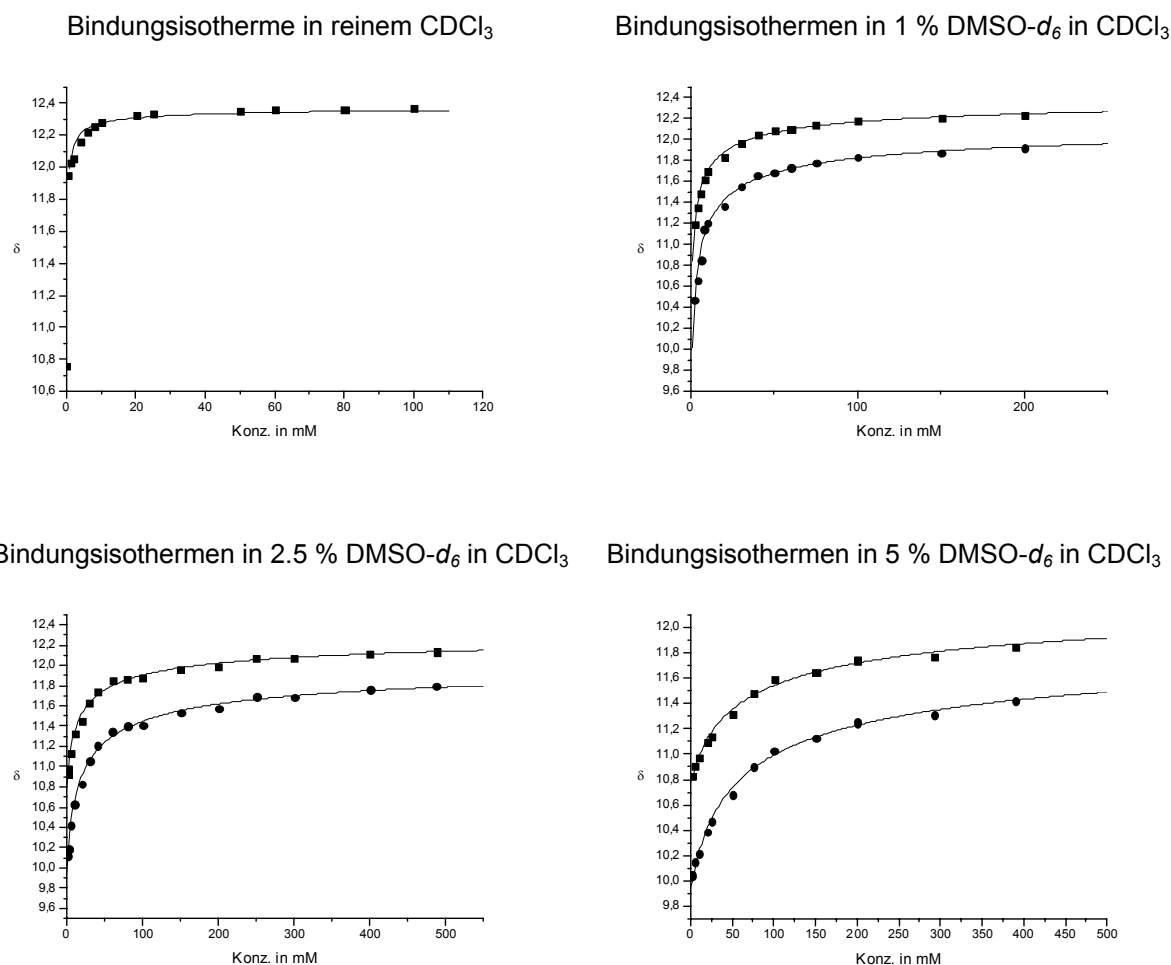
Lösungsmittelgemischen überzugehen. Die Konzentrationsbereiche für die untersuchte lipophile Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** variierten je nach Polarität der Lösung, wobei mit höheren Dimethylsulfoxid-Anteilen die zur Erreichung einer Sättigung an dimerem Komplex nötigen Konzentrationen stark anstiegen. Die genauen Konzentrationen sowie die jeweils für das Amid- bzw. das Pyrrol-NH beobachteten Verschiebungen finden sich in den Tabellen 6 bis 9 im experimentellen Teil dieser Arbeit.

Bei allen Messreihen beobachtete man mit zunehmender Konzentration eine deutliche Tieffeldverschiebung sowohl des Signals für das Amid-NH als auch für das Pyrrol-NH. Exemplarisch ist dies für die Messreihe mit 2.5 % Dimethylsulfoxid in Chloroform in der nachfolgenden Abbildung gezeigt, die für das Pyrrol-NH und das Amid-NH in dem untersuchten Konzentrationsbereich (1 bis 500 mM) CIS-Werte von 1.2 bzw. 1.7 ppm ergab. Erwartungsgemäß sind zumindest bei höheren Konzentrationen auch für das Carbonsäure-Proton ausgeprägte CIS zu erkennen. Da die Signale jedoch stark verbreitert sind und bei niedrigen Konzentrationen ganz verschwinden, waren sie als Sonden für die NMR-Bindungsstudien nicht geeignet. Ebenfalls zu erkennen sind die nur geringfügigen Verschiebungen der nicht unmittelbar von der supramolekularen Wechselwirkung betroffenen Pyridin-CH-Signale.



**Abb. 77:** Ausgewählte <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (2.5 % Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub> in CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** im Konzentrationsbereich von 5 (vorne) bis 400 mM (hinten).

Die Auftragung der entsprechenden Signalverschiebungen gegen die Konzentration der Lösung ergibt in allen Fällen eindeutige Bindungsisothermen (Abbildung 78), die durch nicht-lineare Regressionsverfahren auf Basis von Gleichung **G6** ausgewertet wurden.<sup>[93, 94]</sup> Der Übersichtlichkeit halber ist für die Messreihe in reinem Chloroform (Abbildung 78, links oben) lediglich die Kurve für das Amid-NH abgebildet, die sich insbesondere im Bereich geringer Konzentrationen stark mit der für das Pyrrol-NH überschneidet.



**Abb. 78:** Bindungsisothermen für die Dimerisierung der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** in unterschiedlichen Chloroform-Dimethylsulfoxid-Mischungen (■ für Amid-NH<sup>a</sup>, ● für Pyrrol-NH<sup>b</sup>).

Die bei der Auswertung für die chemische Verschiebung des freien Monomers  $\delta_C$  und des Dimers  $\delta_{dim}$  erhaltenen Grenzwerte von  $\delta_C \approx 10.8$  und  $\delta_{dim} \approx 12.4$  ppm für das Amid-NH stimmen dabei hervorragend mit den Verschiebungen in reinem Dimethylsulfoxid (nicht assoziiert) bzw. gesättigter Chloroform-Lösung (vollständig assoziiert) überein (siehe Abbildung 76). Dies ist ein weiterer Hinweis für die Konsistenz der erhaltenen Datensätze.

In Tabelle 4 sind die aus den nicht-linearen Kurvenregressionen ermittelten Dimerisierungskonstanten  $K_{dim}$  zusammengefasst und vergleichend gegenübergestellt. Aus den dort aufgeführten Bindungskonstanten wird auch deutlich, dass die Auswertung der CIS-Werte verschiedener an der Komplexierung beteiligter Signale (hier: Amid- sowie Pyrrol-*NH*) tatsächlich zu im Wesentlichen identischen Ergebnissen führt und so die Konsistenz der Messreihen untermauert.

**Tab. 4:** Dimerisierungskonstanten  $K_{dim}$  (in  $M^{-1}$ ) der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** in Chloroform und verschiedenen Chloroform-Dimethylsulfoxid-Gemischen.

% DMSO in $CHCl_3$	0	1	2.5	5
$K_{dim}$ (Amid- $NH^a$ ) in $M^{-1}$	> 8800	225	38	10
$K_{dim}$ (Pyrrol- $NH^b$ ) in $M^{-1}$	> 9000	233	43	9

In reinem Chloroform bildet die Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** wie erwartet extrem stabile Dimere, wodurch die Bestimmung einer exakten Bindungskonstante erschwert wurde. Die beiden Werte für Chloroform sind daher nur als Richtgrößen zu verstehen, wobei die Kurvenanpassung so durchgeführt wurde, dass sie eine untere Grenze für die tatsächliche Komplexstabilität darstellen. Mit Assoziationskonstanten von mehr als  $10^4 M^{-1}$  in reinem Chloroform sind die Amidopyridinpyrrolcarbonsäure-Dimere im Vergleich zu bereits beschriebenen heterodimeren Wechselwirkungen zwischen Aminopyridin-Derivaten und einfachen Carbonsäuren<sup>[198-201]</sup> (siehe Kapitel 4.1, Abbildung 43) mit  $K_{ass} \approx 10^2 M^{-1}$  mindestens doppelt so stabil. Dies steht in gutem Einklang mit dem Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster des Dimer-Komplexes, in dem sich eine zweifache Amidopyridin-Carbonsäure-Wechselwirkung findet und für den daher mindestens eine doppelte Komplexstabilität im Vergleich zu den einfachen heterodimeren Systemen zu erwarten ist.

Die Untersuchungen in den polareren Chloroform-Dimethylsulfoxid-Lösungsmittelgemischen ergaben, dass bereits die Zugabe nur geringer Mengen Dimethylsulfoxid zu einem dramatischen Abfall der Komplexstabilität um etwa zwei Größenordnungen führt. Eine zusätzliche Erhöhung des Dimethylsulfoxid-Anteils wirkt sich hingegen weit weniger stark auf die Bindungskonstanten aus. Im Rahmen von Messreihen in 10 bzw. 20 % Dimethylsulfoxid in Chloroform konnten dementsprechend immer noch CIS für das amidische und das Pyrrol-*NH* beobachtet werden, jedoch erwies sich die Assoziation der Amidopyridinpyrrolcarbonsäure



**76** in diesen polaren Lösungsmittelgemischen als zu schwach, als dass eine sinnvolle Bestimmung einer expliziten Dimerisierungskonstante auf Basis von NMR-Experimenten noch möglich gewesen wäre. Auch wären ohnehin die dann für eine ausreichend genaue Bestimmung der Assoziationskonstante notwendigen hohen Konzentrationen bis hin zu 1 M auf Grund von Löslichkeitsproblemen nicht erreichbar gewesen. Die für Chloroform-Dimethylsulfoxid-Lösungen erhaltenen Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Beobachtungen von *Meijer*, der für die supramolekulare Wechselwirkung zwischen den von ihm entwickelten Harnstoff-Pyrimidon-Systemen mit einem selbstkomplementären linearen 4-Wasserstoffbrücken-Bindungsmotiv (wie beispielsweise in Verbindung **32**, Kapitel 3.2) einen ähnlich rapiden Verfall der Komplexstabilität um etwa zwei Größenordnungen bei Zugabe von bis zu 2 % Dimethylsulfoxid zur Analyt-Lösung in Chloroform beschrieben hat. Eine weitere Erhöhung des Dimethylsulfoxid-Anteils entfaltet auch in den *Meijer*'schen Systemen keine ähnlich große Wirkung auf die Komplexstabilität wie die ersten 2 % an polarem Lösungsmittel.<sup>[202]</sup>

Nachdem für die Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** als neutralem Analogon zum zwitterionischen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **80** die allein auf das isolierte Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zurückgehende Komplexstabilität des Bindungsmotivs evaluiert werden konnte, wurde nun durch Untersuchung der Bindungseigenschaften des wasserlöslichen Zwitterions der zusätzliche Beitrag der doppelten ionischen Wechselwirkung analysiert. Untersuchungen von *Schmuck* deuteten bereits auf die enorme Erhöhung der Komplexstabilität für den Fall zusätzlicher ionischer Wechselwirkungen hin.<sup>[61, 67]</sup> Dies zeigt sich u. a. auch in der vollständigen Assoziation des Zwitterions **8** in reinem Dimethylsulfoxid, einem Lösungsmittel, in dem die neutrale Amidopyridincarbonsäure **76** bereits ausschließlich als Monomer vorliegt. Da das unsubstituierte Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **8** jedoch in Wasser-Dimethylsulfoxid-Mischungen unlöslich ist, konnten erst jetzt im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch die Herstellung eines wasserlöslichen Zwitterions **80** (Kapitel 4.1.4) quantitative thermodynamische Untersuchungen zur tatsächlichen Stabilität dieser Dimere durchgeführt werden.

Wie in dem unten abgebildeten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zu erkennen, finden sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum für das in 3- und 4-Position modifizierte zwitterionische Bindungsmotiv **80** in reinem Dimethylsulfoxid vergleichbare Verschiebungen wie für die unsubstituierte Stammverbindung **8** (siehe Kapitel 3.2, Abbildung 32).<sup>[67]</sup> Auch im vorliegenden Fall beobachtet

man die für die Dimerisierung charakteristische Aufspaltung der im monomeren Zustand bei Raumtemperatur durch schnelle Austauschprozesse äquivalenten Guanidinium- $NH_2$ -Protonen in die Signale bei 8.4 und 10.0 ppm. Das amidische und das Pyrrol- $NH$  weisen mit 14.5 und 12.8 ppm ebenfalls chemische Verschiebungen im Bereich der entsprechenden Signale der unsubstituierten Verbindung **8** auf. In Analogie zu den Untersuchungen von *Schmuck* und an Hand zusätzlicher NMR-Kopplungsexperimente und NOE-Analysen konnten die in nachfolgender Abbildung gezeigten Zuordnungen der Verschiebungen zu den  $NH$ -Protonen in **80** vorgenommen werden (siehe hierzu auch Kapitel 4.1.4, Abbildung 71).

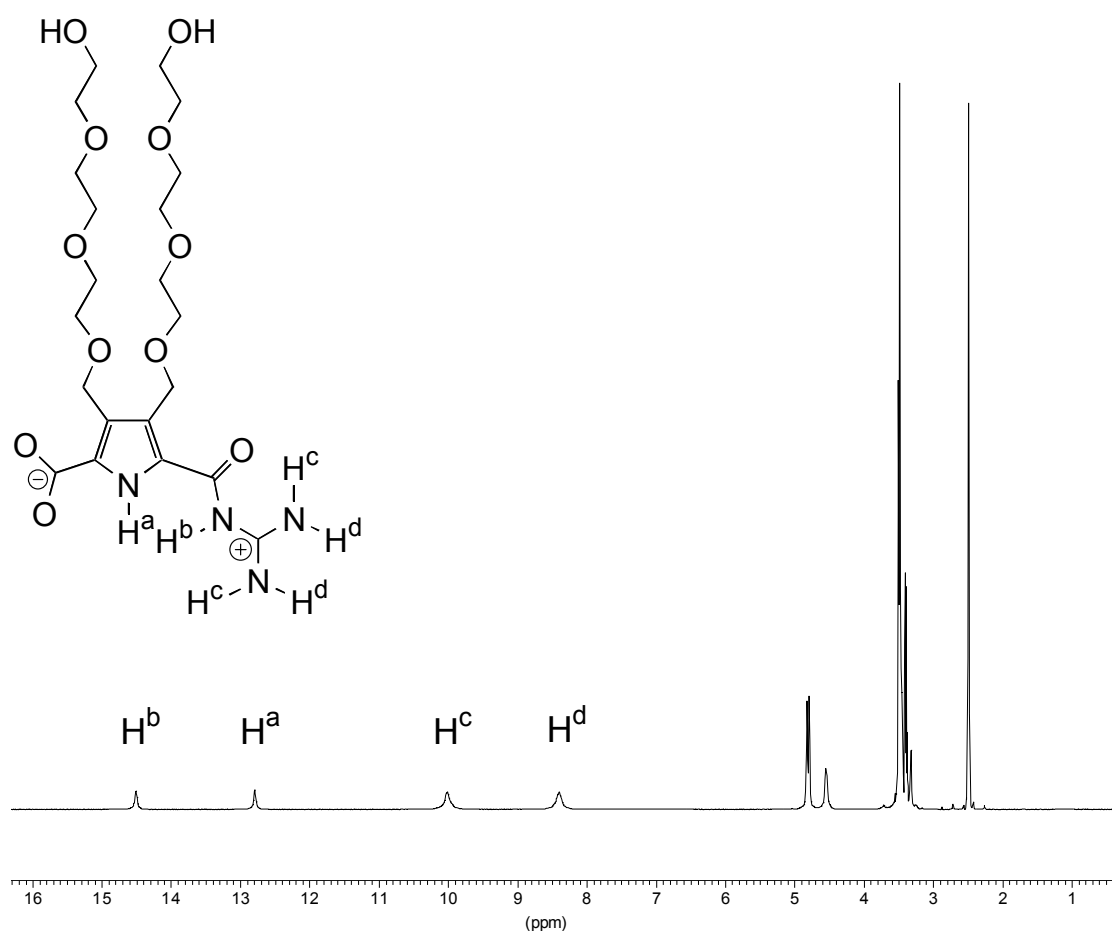
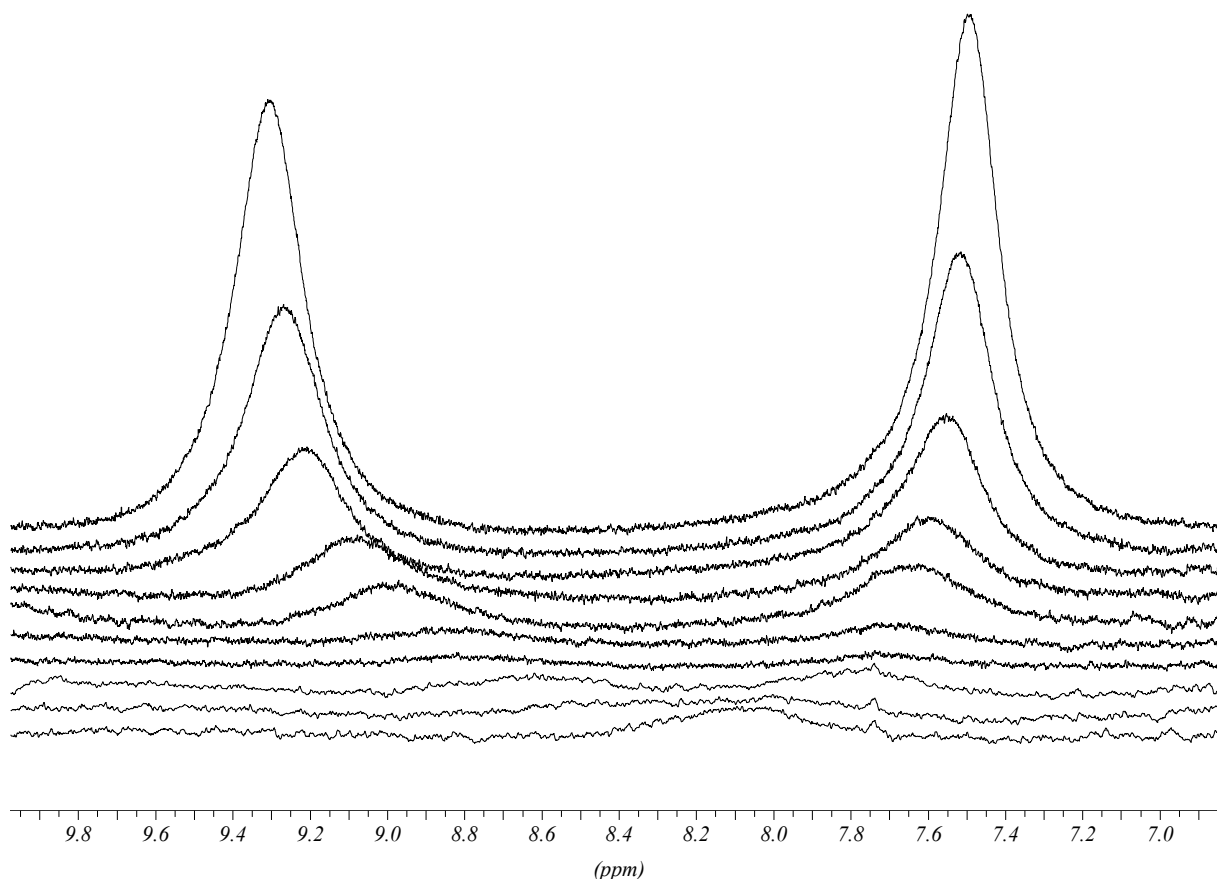


Abb. 79:  $^1H$ -NMR-Spektrum von **80** in reinem Dimethylsulfoxid- $d_6$  (300 MHz).

Erste NMR-Untersuchungen lieferten bereits Hinweise darauf, dass das lösliche Zwitterion **80** auch in Lösungsmittelgemischen mit hohem Wasseranteil noch zur Ausbildung stabiler Dimere in der Lage ist. Als geeignete Sonde zur Verfolgung des Dimerisierungsverhaltens der Verbindung **80** erwiesen sich die beiden Signale für die Guanidinium- $NH_2$ -Protonen, die mit

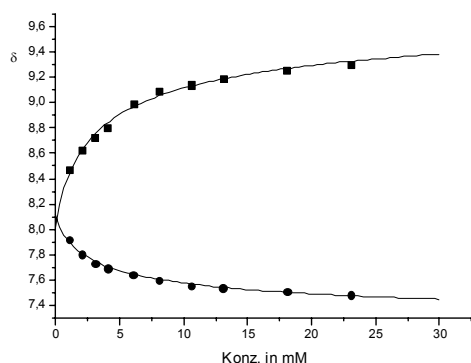
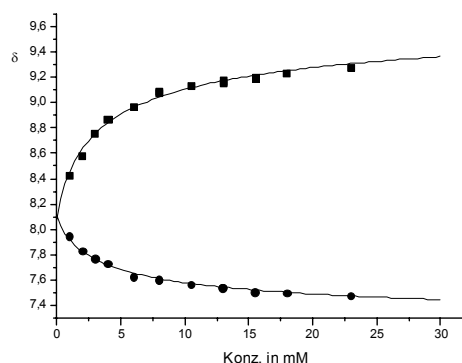
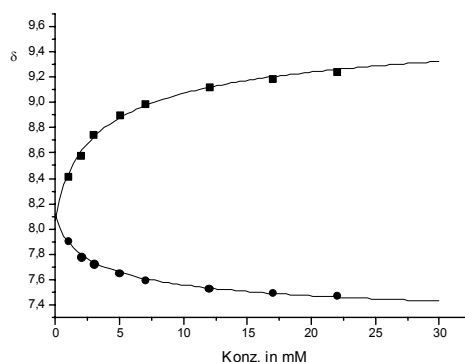
steigendem Wasseranteil und bei abnehmenden Konzentrationen deutliche CIS aufwiesen (z. B.  $\delta = 8.0$  bzw.  $10.0$  ppm in 10 %  $\text{H}_2\text{O}$  in DMSO und  $\delta = 7.9$  bzw.  $9.0$  ppm in 50 %  $\text{H}_2\text{O}$  in DMSO mit  $c = 1$  mM) und schließlich - wie für den monomeren Zustand zu erwarten - zu einem einzigen Signal etwa im Bereich von  $8.1$  ppm koaleszierten. Auch dieser Befund steht in hervorragender Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen von *Schmuck*, der durch Protonierung des unsubstituierten zwitterionischen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylats **8** ein Aufbrechen der Dimere erzwingen konnte und für die nunmehr chemisch äquivalenten Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen eine gemittelte Verschiebung von etwa  $8.2$  ppm beobachtet hatte (siehe Kapitel 3.2, Abbildung 32).<sup>[67]</sup> Die Analyse des Guanidinium-Amid- $\text{NH}$ , für das eigentlich der größte CIS erwartet wurde, gelang nicht, da wegen der Verwendung einer Wasservorsättigung im  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment dieses Proton ebenso wie das Pyrrol- $\text{NH}$  wegen schneller Austauschprozesse mit dem Lösungsmittel nicht mehr beobachtet werden konnte. Lediglich in sehr konzentrierten und somit assoziierten Proben wurde hier ein breites Signal bei  $\delta \approx 14.6$  ppm beobachtet, das wiederum hervorragend mit der Signallage in reinem Dimethylsulfoxid übereinstimmt.

Entsprechend diesen ersten Befunden wurden umfangreiche  $^1\text{H}$ -NMR-Bindungsstudien zum Dimerisierungsprozess des wasserlöslichen Zwitterions **80** in Wasser mit Dimethylsulfoxid-Anteilen von 10, 5 und 2.5 % durchgeführt. Die untersuchten Konzentrationsbereiche für Verbindung **80** lagen dabei im Bereich zwischen 1 und 25 mM. Die exakten Konzentrationen sowie die jeweils für die Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen beobachteten chemischen Verschiebungen finden sich in den Tabellen 10 bis 12 im experimentellen Teil dieser Arbeit. In allen drei Fällen beobachtet man mit abnehmender Konzentration der Lösung ein Zusammenwandern der beiden Signale für die unterschiedlichen Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen zu einem gemeinsamen Signal (Abbildung 80). Dies entspricht der Vorstellung, dass die im Monomer auf Grund der freien Drehbarkeit chemisch äquivalenten Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen  $H^c$  und  $H^d$  bei hohen Konzentrationen im fixierten Dimer-Komplex unterscheidbar werden und folgerichtig zwei verschiedene Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum liefern. Die Aufspaltung in ein hochfeld- und ein tieffeldverschobenes Signal spiegelt dabei die unterschiedliche Involvierung in Wasserstoff- und Salzbrücken wider. Mit abnehmender Substratkonzentration wird der Anteil an gebundenem Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **80** geringer, die aufgespaltenen Signale wandern aufeinander zu und koaleszieren schließlich bei dem für das Monomer erwarteten Wert von etwa  $8.1$  ppm. Diese Koaleszenz beim Übergang von hohen Konzentrationen zu sehr verdünnten Lösungen ist in nachfolgender Abbildung deutlich zu erkennen.



**Abb. 80:** Ausgewählte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (10 % Dimethylsulfoxid- $d_6$  in Wasser, 300 MHz) des löslichen Zwitterions **80** im Konzentrationsbereich von 2 (vorne) bis 25 mM (hinten).

Die Auftragung der entsprechenden Signalverschiebungen in Abhängigkeit von der Konzentration ergibt die in den nachfolgenden Graphen gezeigten Bindungsisothermen, die wiederum durch nicht-lineare Regressionsverfahren<sup>[93, 94]</sup> auf Basis von Gleichung **G6** ausgewertet wurden. Die sich dabei aus den Kurvenanpassungen ergebenden Grenzwerte für die chemische Verschiebung beispielsweise der an der Bindung beteiligten Guanidinium- $\text{NH}_2$ -Protonen von  $\delta_C \approx 8.1$  und  $\delta_{dim} \approx 9.8$  ppm stimmen wiederum sehr gut mit den aus Vergleichsspektren bekannten Daten für entsprechende assoziierte bzw. monomere Verbindungen überein.<sup>[67, 203]</sup>

Bindungsisothermen in 10 % DMSO- $d_6$  in WasserBindungsisothermen in 5 % DMSO- $d_6$  in WasserBindungsisothermen in 2.5 % DMSO- $d_6$  in Wasser

**Abb. 81:** Bindungsisothermen für die Dimerisierung des Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylats **80** in verschiedenen Wasser-Dimethylsulfoxid-Mischungen (■ für Guanidinium- $NH^c$ , ● für Guanidinium- $NH^d$ ).

In Tabelle 5 sind die auf Basis dieser nicht-linearer Kurvenregressionen ermittelten Dimerisierungskonstanten  $K_{dim}$  zusammengefasst. Aus den aufgeführten Bindungskonstanten wird auch hier deutlich, dass die Auswertung der CIS-Werte verschiedener an der Komplexbildung beteiligter Signale (hier: Guanidin- $NH^c$  sowie Guanidin- $NH^d$ ) tatsächlich zu praktisch identischen Ergebnissen führt und so die Konsistenz der Messreihen unterstreicht.

**Tab. 5:** Dimerisierungskonstanten  $K_{dim}$  (in  $M^{-1}$ ) des wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylats **80** in verschiedenen Wasser-Dimethylsulfoxid-Gemischen.

% DMSO in Wasser	10	5	2.5
$K_{dim}$ (Guanidin- $NH^c$ ) in $M^{-1}$	168	168	171
$K_{dim}$ (Guanidin- $NH^d$ ) in $M^{-1}$	178	161	182

Die in Wasser mit Dimethylsulfoxid-Anteilen von 2.5, 5 und 10 % ermittelten Bindungskonstanten  $K_{dim}$  im Bereich zwischen 160 und 180  $M^{-1}$  sind konsistent und zeigen, dass das in Anlehnung an das unsubstituierte zwitterionische Bindungsmotiv **8** im Rahmen dieser Arbeit entwickelte lösliche Derivat **80** nicht nur in Dimethylsulfoxid als hochpolarem organischen Lösungsmittel, sondern selbst in nahezu reinem Wasser noch stabile und definierte Dimere auszubilden vermag. Da die Bindungskonstanten nahezu unabhängig von der zugegebenen Menge an Dimethylsulfoxid sind und kein Trend im Sinne einer abnehmenden Komplexstabilität bei steigender Polarität der Lösungsumgebung zu erkennen ist, erscheint es gerechtfertigt, auch für die Selbstassoziation von **80** in reinem Wasser eine Dimerisierungskonstante  $K_{dim}$  im Bereich von 170  $M^{-1}$  anzunehmen.

Die Beobachtung, dass die Stabilität der zwitterionischen Dimere von **80** im Bereich zwischen 10 % Dimethylsulfoxid in Wasser und nahezu reinem Wasser nicht mehr von der Konzentration an Dimethylsulfoxid abhängig ist und gleichbleibende Bindungskonstanten zwischen 160 und 180  $M^{-1}$  gemessen werden, erscheint auf molekularer Ebene schlüssig. Denn für den Erkennungsprozess zweier selbstkomplementärer Bindungsmotive des Typs **80** ist im Wesentlichen nicht die makroskopische Polarität des Lösungsmittelgemisches, repräsentiert durch dessen Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$ , sondern vielmehr die Mikroumgebung der Bindungsstellen selbst von Bedeutung. Wasser als die polarere Komponente dürfte auch bei höheren Dimethylsulfoxid-Anteilen als nur 10 % hauptsächlich für die Solvation der polaren  $NH$ -Positionen verantwortlich sein und so die direkte Umgebung des Bindungsmotivs bestimmen. Diese Argumentation erklärt auch den bei der Dimerisierung der neutralen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** beobachteten dramatischen Abfall der Bindungskonstanten beim Übergang von reinem Chloroform als Lösungsmittel hin zu Gemischen mit 1, 2.5 und 5 % Dimethylsulfoxid in Chloroform. Denn auch hier kann man davon ausgehen, dass das im Vergleich zu Chloroform sehr viel polarere Dimethylsulfoxid auch bei nur geringen Konzen-

trationen überwiegend an die polaren Gruppen des Bindungsmotivs angelagert ist und so das auf der molekularen Ebene für den Dimerisierungsprozess wirksame Lösungsmittel darstellt. Entsprechend führen höhere Dimethylsulfoxid-Konzentrationen nicht mehr zu einem vergleichbar starken Absinken der Bindungskonstanten.

Im Rahmen dieser Arbeit ist somit erstmals quantitativ die Bedeutung der ionischen Wechselwirkung für die Bindungseigenschaften der Guanidiniocarbonylpyrrole von *Schmuck* am Beispiel zweier isostruktureller Systeme aufgeklärt worden. Mit Hilfe der Massenspektroskopie und Röntgenstrukturanalyse konnte für die Homodimer-Komplexe sowohl der zwitterionischen Verbindung **80** als auch ihres neutralen Analogons **76** eine nahezu vollständige strukturelle Identität abgesichert werden. Trotz dieser Übereinstimmung der beiden Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zeigten die quantitativen NMR-Untersuchungen, dass sich die thermodynamischen Stabilitäten der beiden Systeme erheblich voneinander unterscheiden. Die lipophile Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** vermag zwar in Chloroform mit  $K_{dim} > 10^4 \text{ M}^{-1}$  sehr stabile Dimere zu bilden, die Bindungskonstanten sinken jedoch bereits bei Zugabe geringer Mengen Dimethylsulfoxid ( $\geq 1 \%$ ) um mehrere Größenordnungen dramatisch ab. In reinem Dimethylsulfoxid ist schließlich keinerlei Assoziation mehr zu beobachten ( $K_{dim} \ll 10 \text{ M}^{-1}$ ). Beim Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **80** hingegen führen die zusätzlichen ionischen Wechselwirkungen zu einem enormen Anstieg der Dimer-Komplexstabilität, so dass derartige zwitterionische Assoziate sogar noch in reinem Wasser mit  $K_{dim} > 10^2 \text{ M}^{-1}$  stabil sind. In reinem Dimethylsulfoxid hingegen war eine experimentelle Bestimmung einer Bindungskonstanten weder für **80** noch für die Stammverbindung **8**<sup>[67]</sup> möglich, da beide Systeme auch bei sehr geringen Konzentrationen noch vollständig assoziiert vorliegen. Dies lässt auf eine Dimerisierungskonstante  $K_{dim}$  im Bereich von mindestens  $10^8$  bis  $10^9 \text{ M}^{-1}$  schließen. Der Vergleich mit dem Assoziationsverhalten des neutralen Analogons **76** in 5 % Dimethylsulfoxid in Chloroform mit einer Bindungskonstante  $K_{dim} \approx 10 \text{ M}^{-1}$  zeigt, dass die im Zwitterion bei identischem Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zusätzlich vorhandenen Salzbrücken zu einer Vervielfachung der Dimer-Komplexstabilität in Dimethylsulfoxid um mindestens den Faktor  $10^7$  bis  $10^8$  führen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse belegen eindrucksvoll die Bedeutung, die dem Einbau von ionischen Wechselwirkungen in künstliche Rezeptoren für wässrige Lösungen zukommt. Wasserstoffbrücken hingegen, die in der Vergangenheit wegen ihrer Richtionalität vielfach als ausschließliche Bindungswechselwirkungen in einer Vielzahl supramolekularer und bio-

organischer Systeme verwendet wurden, reichen in polarer Umgebung alleine definitiv nicht zur Erzeugung stabiler Assoziate aus. Erst in Kombination mit zusätzlichen ionischen oder auch hydrophoben Wechselwirkungen kann eine ausreichende Komplexstabilität auch in polarer Umgebung erreicht werden. Im Rahmen des vorliegenden Projekt ist zudem in Form des wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylats **80** die Herstellung eines der ersten organischen Systeme überhaupt gelungen, das auch noch in praktisch reinem Wasser allein auf Basis schwacher Wechselwirkungen zur Ausbildung stabiler und definierter supra-molekularer Komplexe in der Lage ist.



## 4.2 Synthese der nicht-natürlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin

Nachfolgend ist der in Kapitel 2 als geeignetes Zielmolekül identifizierte Peptidrezeptor **4** für das biologisch relevante Substrat *D*-Alanin-*D*-Alanin (**5**) als Strukturformel abgebildet und retrosynthetisch in seine Bausteine zerlegt, die sich mit Hilfe der ausgefeilten Methoden zur Peptid-Kupplung unter Entstehung einer neuen Amid-Bindung leicht miteinander verknüpfen lassen sollten.

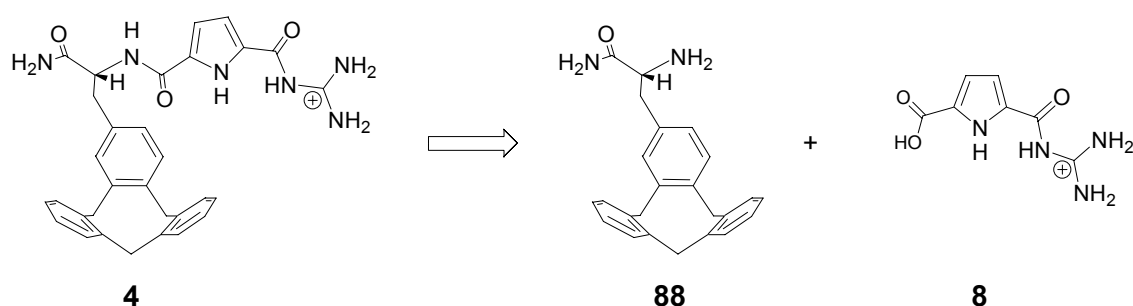


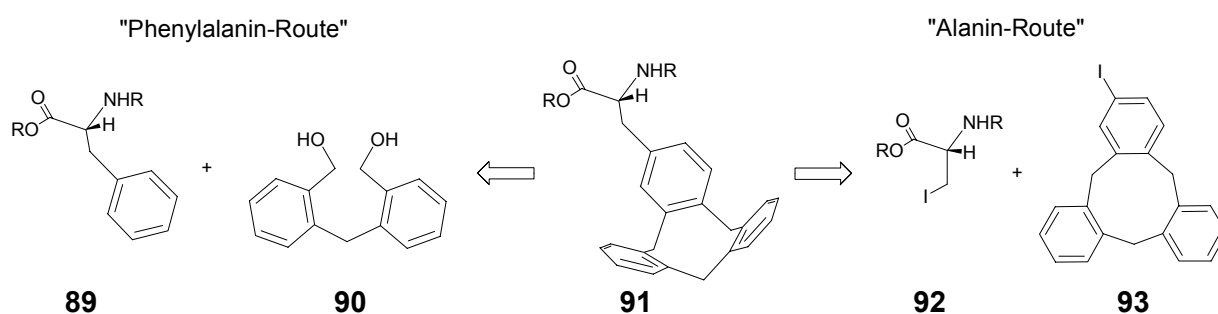
Abb. 82: Rezeptormolekül **4** als Strukturformel samt retrosynthetischer Zerlegung in seine Bausteine **88** und **8**.

Entsprechend den Prinzipien seines Entwurfs (siehe Kapitel 2) finden sich in dem Rezeptormolekül **4** verschiedene, für die Wechselwirkung mit dem dipeptidischen Substrat komplementäre Bindungsstellen, die im Zusammenspiel letztlich zu einer stabilen Komplexierung des Zielsubstrats auch in wässrigem Milieu führen sollten. Man erkennt zunächst den in Kapitel 3.1 bereits als Carboxylat-Bindungsmotiv vorgestellten Guanidiniocarbonylpyrrol-Baustein **8** mit einer Carboxy-Funktion in 5-Position als Anknüpfungspunkt für weitere Rezeptorbausteine. Für diese Verbindung bzw. für deren *N*-Boc-geschützten Vorläufer **20** konnte in der Gruppe von *Schmuck* bereits ein einfacher synthetischer Zugang etabliert werden,<sup>[61, 86-88, 91]</sup> so dass diese Komponente in ausreichender Menge zugänglich war (siehe Kapitel 3.1).

Wie in Abbildung 82 zu erkennen, ist an die freie Carboxy-Funktion des Guanidiniocarbonylpyrrols über eine Amid-Bindung eine neuartige unnatürliche Aminosäure angebunden, die sich in ihrer Struktur vom Phenylalanin ableitet und in ihrer Seitenkette das in Kapitel 2 als mögliche hydrophobe Bindungstasche beschriebene konkave Cyclotribenzylgerüst trägt. In Anlehnung an ihre Stammverbindungen, das Cyclotribenzyl und das

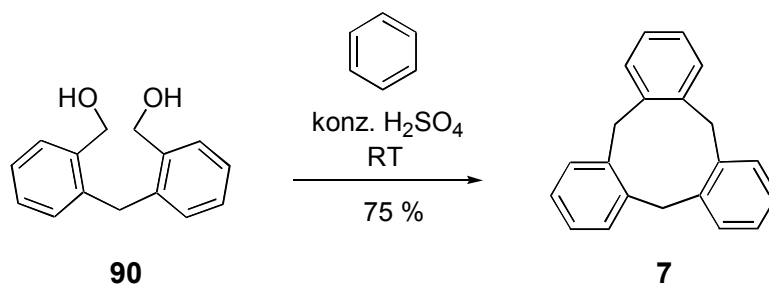
Phenylalanin, wird hier als Name für diese künstliche Aminosäure „Cyclotribenzylalanin“ und „Ctb“ als Abkürzung für den 3-Buchstaben-Code vorgeschlagen. Zur Herstellung dieser noch unbekannten Aminosäure **88** mussten nunmehr eigene neuartige Synthesestrategien entwickelt werden.

Aus synthetischer Sicht erschienen verschiedene Zerlegungen hin zu geeigneten Vorläufermolekülen denkbar, die sich im Wesentlichen durch den Zeitpunkt unterscheiden, zu dem die Cyclotribenzyl-Einheit aufgebaut wird.



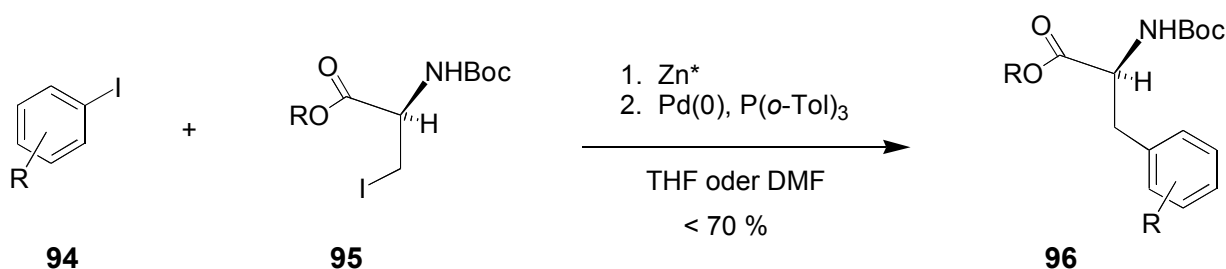
**Abb. 83:** Retrosynthetische Überlegungen zum Cyclotribenzylalanin **91**: die Phenylalanin- und die Alanin-Route.

Grundlage für die in Abbildung 83 vorgenommenen retrosynthetischen Schnitte ist zum einen das von *Sato et al.* entwickelte Verfahren zur Darstellung des reinen Kohlenwasserstoffs Cyclotribenzyls (**7**).<sup>[63, 64]</sup> Dieses verläuft über eine *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation des aromatischen Diols **90** mit Benzol in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator bei Raumtemperatur und unter Verdünnungsbedingungen mit einer guten Ausbeute von 75 % (Abbildung 84).



**Abb. 84:** Darstellung des Cyclotribenzyls (**7**) über eine säurekatalysierte Friedel-Crafts-Cyclokondensation nach *Sato et al.*

Zum anderen konnte auf Arbeiten von *Jackson* zurückgegriffen werden, dem es gelungen war, durch Abwandlung der *Negishi*-Kupplung eine Palladium-katalysierte *C-C*-verknüpfende Umsetzung von Iodaromaten **94** mit zinkierten *N*-Boc-geschützten Iodalaninestern **95** zu Phenylalanin-Derivaten **96** für eine Reihe verschiedener einfacher Iodbenzol-Derivate zu etablieren (Abbildung 85).<sup>[204-207]</sup> Die in diesem Verfahren erzielten Ausbeuten variieren für unterschiedliche Iodbenzole **94** mitunter stark und lagen stets unter 70 %.



**Abb. 85:** *Negishi*-Kupplung von Iodbenzol-Derivaten **94** mit Iodalanin **95** zu substituierten Phenylalaninen **96** nach *Jackson*.

Bei der sogenannten „**Phenylalanin-Route**“ würde das Diol **90** mit der Phenyl-Seitenkette eines geeigneten Phenylalanin-Derivates **89** im Sinne der erwähnten *Friedel-Crafts*-Cyclisierung unter Entstehung des Zielmoleküls reagieren. Die Aminosäure-Kopfgruppe würde auf diese Weise in Form des Phenylalanin-Bausteins **89** direkt beim Aufbau des Cyclophan-Gerüsts eingebracht, und man würde so unmittelbar zum gewünschten Produkt gelangen. In der zweiten Synthesestrategie, der „**Alanin-Route**“, würde in Analogie zu den Arbeiten von *Jackson* durch eine Palladium-katalysierte *C-C*-Verknüpfung eines Iod-substituierten Cyclotribenzylens **93** mit einem Iodalanin-Derivat **92** die Aminosäure-Kopfgruppe an dem bereits vorgebildeten Cyclophan-Gerüst angebracht. Beide Syntheserouten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit erprobt und werden nachfolgend beschrieben.

## Phenylalanin-Route

Während Phenylalanin selbst sowie verschiedene *C*- bzw. *N*-terminal geschützte Derivate kommerziell erhältlich oder zumindest leicht zugänglich sind, ist für die Herstellung des Diol-Bausteins **90** nach *Sato* et al. eine achtsstufige Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von unter 20 % erforderlich.<sup>[64]</sup> Auch ein später von *Renaud* et al. beschriebenes Verfahren umfasst noch immer vier Schritte mit einer Gesamtausbeute von nur 58 %.<sup>[208]</sup> Vordringliches Ziel war daher zunächst die Entwicklung eines effizienten Zugangs zu dem benötigten Diol **90**, um diesen für die anschließende Erprobung der Cyclokondensationen mit verschiedenen Phenylalanin-Derivaten **89** auch in großen Mengen zugänglich zu machen. Als geeignetes Edukt erschien das kommerziell erhältliche Dibenzosuberanon (**98**). Nach reduktiver Deoxygenierung der Carbonyl-Funktion sollte durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und anschließende reduktive Aufarbeitung des intermediär entstehenden Ozonids das gewünschte Produkt **90** in einer zweistufigen Synthese zugänglich sein (Abbildung 86).

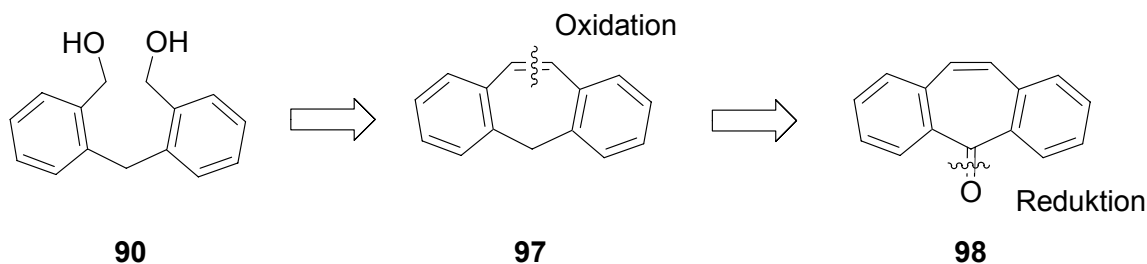
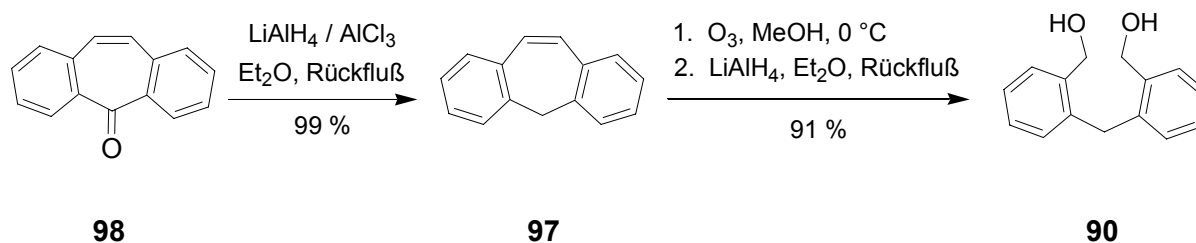


Abb. 86: Retrosynthetische Überlegungen zum Diol-Baustein **90**, ausgehend von Dibenzosuberanon (**98**).

Anfängliche Versuche zur Entfernung der Carbonyl-Gruppe in **98** nach *Wolff-Kishner* (*Huang-Minlon*-Verfahren) führten wie gewünscht zur vollständigen Reduktion der Keto-Gruppe, jedoch in erheblicher Menge auch zu Hydrierung der Doppelbindung.<sup>[209]</sup> Mit quantitativer Ausbeute und ohne Nebenreaktion gelang die Umsetzung nach einem von *Snatzke* et al. beschriebenen Verfahren unter Verwendung eines Überschusses Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid in siedendem Tetrahydrofuran.<sup>[210]</sup>

Erste Tests zur ozonolytischen Spaltung des Dibenzosuberens (**97**) in Diethylether bei 0 °C oder Raumtemperatur und nachfolgenden Reduktion des Ozonids mit einem Überschuss Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Ether lieferten lediglich komplexe Produkt-

gemische.<sup>[211]</sup> Führt man jedoch zunächst die Ozonolyse bei 0 °C in einem niederen Alkohol (Methanol oder Ethanol) durch, so ließ sich das als Alkohol-Addukt abgefangene Ozonid durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bei Temperaturen unter 30 °C isolieren und schließlich mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Diethylether zum gewünschten Diol **90** reduzieren.<sup>[211]</sup> Die Ausbeute für die Ozonolyse mit nachfolgender reduktiver Aufarbeitung betrug dabei 91 %, so dass sich für den gesamten zweistufigen Prozeß, beginnend beim Dibenzosuberanon (**98**), eine Ausbeute von über 90 % ergab. Diese neu entwickelte und sehr effiziente Synthese ist in der nachfolgenden Abbildung zusammengefasst.



**Abb. 87:** Ein neuer effizienter Zugang zum Diol-Baustein **90**, ausgehend von Dibenzosuberanon (**98**).

Nachdem nun der für die *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation nach *Sato* et al. benötigte Diol-Baustein **90** auf kurzem Wege und in ausreichender Menge zugänglich war, konnten Versuche zu dessen Umsetzung mit verschiedenen Phenylalanin-Derivaten **89** hin zum Cyclotribenzylalanin unternommen werden. Während bei der Synthese des unsubstituierten Cyclotribenzylens (**7**) Benzol sowohl als Reaktant wie auch als Lösungsmittel auftritt, mussten für die hier geplanten Synthesen inerte Lösungsmittel zum Einsatz kommen. Die Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure als saurem *Friedel-Crafts*-Katalysator sowie einer Reaktionstemperatur von 25 °C wurden bei allen Versuchen beibehalten.

Als erstes Substrat wurde *N*-Acetyl-*L*-phenylalaninethylester, der über eine Acylierung des käuflichen *L*-Phenylalaninethylester-Hydrochlorids zugänglich war,<sup>[212]</sup> mit dem Diol **90** umgesetzt. Dabei wurde eine Lösung von **90** in Eisessig zu einer Lösung eines Überschusses an Acetylphenylalaninester in gleichen Mengen Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure zuge tropft und bei Raumtemperatur gerührt. In einem weiteren Ansatz wurde statt Eisessig 1,2-Dichlorethan als inertes Lösungsmittel bei ansonsten identischer Vorgehensweise verwendet. In beiden Fällen ließen sich nach wässriger Aufarbeitung der Reaktionsmischung

nur minimale Mengen eines komplexen Produktgemisches isolieren, das zumindest keines der beiden Edukte mehr enthielt. Einen Hinweis auf mögliche Gründe für die beobachteten uneinheitlichen Umsätze lieferte ein Blindversuch, in dem das Aminosäure-Edukt ohne Diol als Reaktionspartner ansonsten identischen Reaktionsbedingungen ausgesetzt wurde. Auch diese Umsetzung führte zu einem Produkt, dessen dünnschichtchromatographische Untersuchung den Befunden aus beiden Cyclokondensationsversuchen zuvor entsprach. Es erschien daher vernünftig, Zersetzungsreaktionen des Aminosäure-Edukts unter den stark sauren Bedingungen sowie mögliche intramolekulare Acylierungsreaktionen der Ester-Gruppe mit der aromatischen Seitenkette als Ursachen für den uneinheitlichen Reaktionsverlauf anzunehmen. Eine Reaktion mit dem Diol-Baustein scheint jedoch nicht in nennenswertem Umfang stattgefunden zu haben.

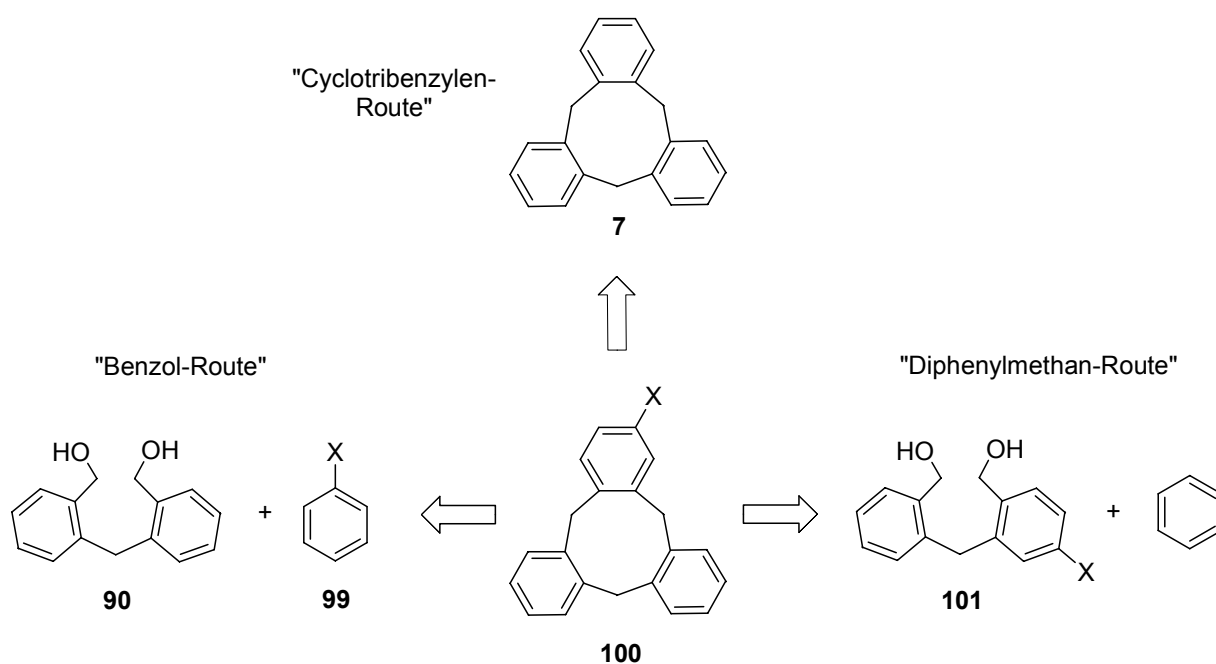
Um solche Nebenreaktionen oder Zersetzungen unter Beteiligung der Aminosäure-Schutzgruppen als Fehlerquellen auszuschließen, wurden in weiteren Versuchsreihen bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen zunächst *N*-Acetyl-*L*-phenylalanin mit freiem C-Terminus, das über eine Acylierung von *L*-Phenylalanin zugänglich war,<sup>[213]</sup> und schließlich *L*-Phenylalanin selbst als Aminosäure-Bausteine verwendet. Beide Umsetzungen erbrachten jedoch keine Verbesserungen im Hinblick auf Umsatz oder Einheitlichkeit der gebildeten Produktgemische, so dass die Phenylalanin-Route als synthetischer Zugang zum gewünschten Cyclotribenzylalanin nicht weiter verfolgt wurde.

### Alanin-Route

Während der bei der oben erwähnten Darstellung von Phenylalanin-Derivaten nach *Jackson* verwendete Iodalanin-Baustein **92** kommerziell erhältlich ist, sind in der chemischen Literatur für ein Iodcyclotribenzyl **93** wie auch für monosubstituierte Cyclotribenzylene allgemein keine geeigneten synthetischen Verfahren beschrieben. Da jedoch die Versuche zur Phenylalanin-Route nicht zum gewünschten Zielmolekül geführt haben, mussten für die als Ausgangsmaterialien benötigten monofunktionalisierten Cyclotribenzylene **100** in der vorliegenden Arbeit neuartige Synthesestrategien entwickelt werden.

### 4.2.1 Synthese monofunktionalisierter Cyclotribenzylene

Basierend auf dem synthetischen Schlüsselschritt von Sato<sup>[64]</sup> - der *Friedel-Crafts*-Cyclokon-  
densation zur Darstellung des Cyclotribenzylens **7** (siehe Abbildung 84) - sowie mit Blick auf  
die vielfältigen Methoden zur aromatischen Kernsubstitution eröffneten sich für die Dar-  
stellung monosubstituierter Cyclotribenzylene **100** prinzipiell drei Synthesestrategien, die in  
nachfolgender Abbildung zusammengefasst sind.



**Abb. 88:** Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung monosubstituierter Cyclotribenzylene **100**: die Cyclotribenzylen-, die Benzol- und die Diphenylmethan-Route.

#### Cyclotribenzylen-Route

Der einfachste Zugang zu monosubstituierten Cyclotribenzylenen **100** wäre die Mono-  
funktionalisierung des nach Literaturvorschrift zugänglichen Cyclotribenzylens (**7**)<sup>[63, 64]</sup> in  
Form einer elektrophilen aromatischen Substitution beispielsweise durch Bromierung oder  
Nitrierung. Während Yamato et al. berichten, dass für die Bromierung bei unterschiedlichen

Reaktionsbedingungen keinerlei monohalogeniertes Produkt erhalten werden konnte, beschreiben sie für den Fall der Nitrierung und der Formylierung die Isolierung der selektiv an nur einem Ring in 2-Position funktionalisierten Cyclotribenzylene in Ausbeuten von 21 % bzw. 46 %.<sup>[214]</sup> Die dort beschriebenen Ansatzgrößen im submillimolaren Bereich sowie unzureichende analytische Daten ließen die Anwendbarkeit dieser Verfahren – zumindest in präparativem Maßstab – als schwierig erscheinen. Eigene Versuche, das Ergebnis der Nitrierung unter Verwendung der angegebenen Reaktionsbedingungen (großer Überschuss an konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure bei 100 °C) zu reproduzieren, schlugen fehl. Vielmehr entstanden komplexe Produktgemische, aus denen keinerlei Monosubstitutionsprodukt isoliert werden konnte. Mit Blick auf die heftigen Bedingungen der beschriebenen Nitrierung und die insgesamt zwölf substituierbaren Positionen des Cyclotribenzylene-Ringsystems, von denen jeweils sechs chemisch äquivalent sind, scheint dies plausibel. So führen laut *Kuck et al.* nahezu identische Nitrierungsbedingungen bei dem nahe verwandten Kohlenwasserstoff Tribenzotriquinacen erwartungsgemäß zum entsprechenden Hexanitro-Derivat.<sup>[215]</sup>

Nachdem sich in den eigenen Experimenten dieser nahe liegende und kürzeste Zugang zu der gewünschten Verbindungsklasse erwartungsgemäß als nicht praktikabel erwies, konnte nur die Einführung des gewünschten Substituenten bereits in eine der synthetischen Vorstufen des Cyclotribenzylens zum Erfolg verhelfen. Entsprechend obiger Abbildung 88 besteht zum einen die Möglichkeit, den unsubstituierten Diol-Bausteins **90** mit einem geeigneten monosubstituierten Benzol-Derivat **99** umzusetzen („**Benzol-Route**“); alternativ erschien auch die Umsetzung eines monofunktionalisierten Diols **101** mit Benzol denkbar („**Diphenylmethan-Route**“). Beide Synthesewege wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

### Benzol-Route

Zur Erprobung der Benzol-Route sollte der unsubstituierte Diol-Baustein **90** mit verschiedenen monosubstituierten Benzol-Derivaten **99** im Sinne der von *Sato* entwickelten säurekatalysierten *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation<sup>[64]</sup> zur Reaktion gebracht werden. Da der erste Alkylierungsschritt dieser Cyclokondensation sowohl in *ortho*- als auch in *para*-Position des Benzol-Bausteins erfolgen kann und so nach dem Ringschluss isomere 1- bzw. 2-funktionalisierte Cyclotribenzylene entstehen würden, sollte die Reaktionstemperatur im Sinne einer günstigen *ortho/para*-Selektivität möglichst niedrig gehalten werden. Die Benzol-

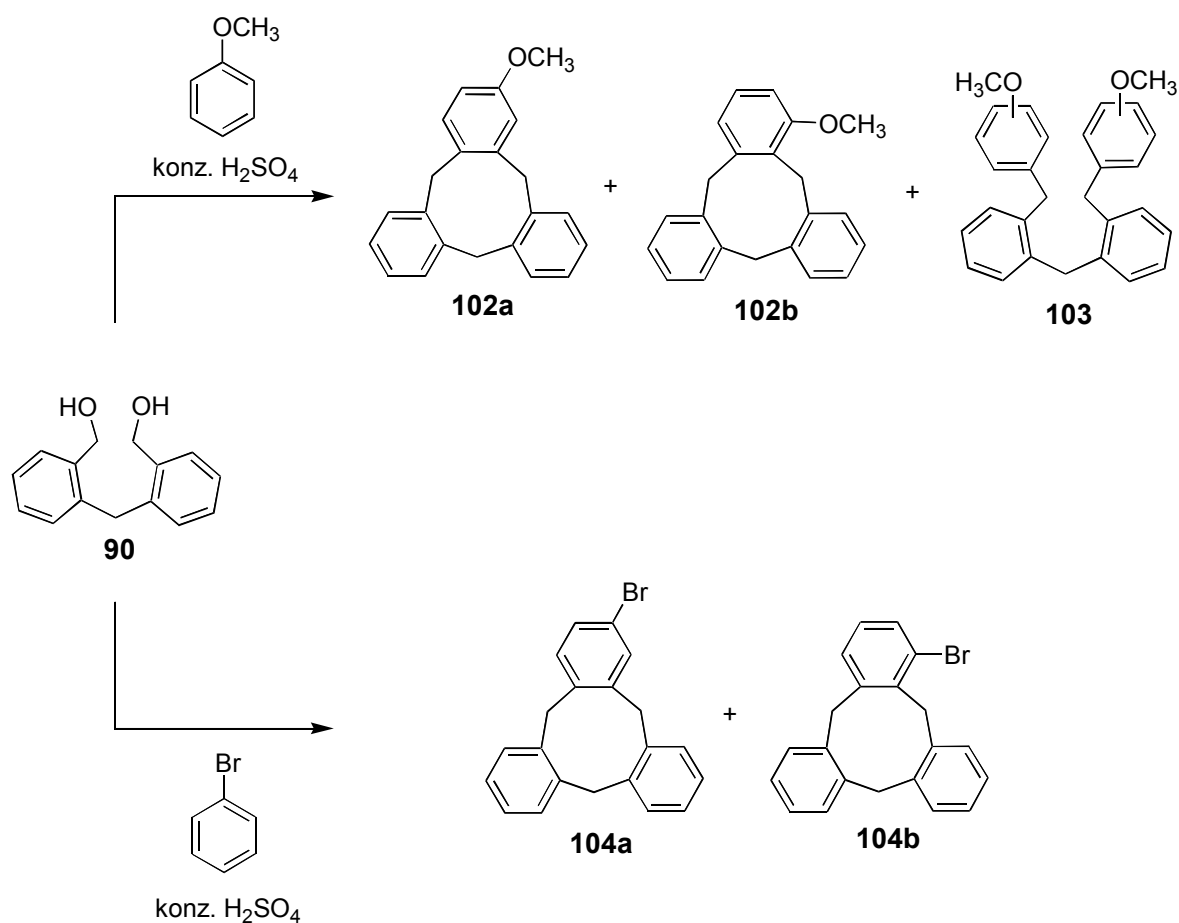


Derivate **99** mussten daher über eine ausreichende Reaktivität verfügen, um bereits bei Raumtemperatur sowohl gute Selektivitäten als auch gute Ausbeuten zu gewährleisten. Geeignet erschienen Anisol, Brombenzol und Acetanilid. Alle drei Aromaten sind genügend elektronenreich und verfügen zudem über Substituenten, die leicht funktionalisiert oder in andere Gruppen überführt werden können.

Erste Versuche unter Verwendung eines Überschusses an Acetanilid als Reaktionspartner des Diol-Bausteins **90** in Nitrobenzol als inertem Lösungsmittel und konzentrierter Schwefelsäure als saurem *Friedel-Crafts*-Katalysator führten zu keiner Umsetzung im gewünschten Sinn. Vielmehr ließ sich unsubstituiertes Acetanilid nahezu vollständig reisolieren. Mögliche Ursachen sind hier entweder die zu geringe Reaktivität des unter den stark sauren Reaktionsbedingungen wahrscheinlich protoniert vorliegenden Acetanilids oder die zu geringe Löslichkeit der protonierten Form in der organischen Phase.

Das sehr viel reaktivere und weniger basische Anisol hingegen reagierte unter den Reaktionsbedingungen von *Sato* in sehr guten Ausbeuten. GC-MS-Untersuchungen des aufgearbeiteten Rohprodukts zeigten jedoch, dass die Reaktion zu einer komplexen Mischung beider möglichen isomeren Formen des Methoxycyclotribenzyllens **102a** und **102b** sowie zu verschiedenen acyclischen Diaddukten **103** von Anisol an den Diol-Baustein **90** führte, ohne dass ein Produkt bevorzugt entstanden ist (Abbildung 89). Es wurde daher nicht weiter versucht, die Produktmischung in ihre Bestandteile zu separieren.

Diese für Anisol beschriebenen Schwierigkeiten sollten mit dem weniger reaktiven Brombenzol in weit geringerem Maße auftreten, und in der Tat beobachtete man hier nahezu ausschließlich Cyclokondensation und nur in sehr geringen Mengen die entsprechenden Diaddukte (Abbildung 89). Säulenchromatographische Abtrennung dieser Nebenprodukte führte zu einem farblosen kristallinen Feststoff in einer Ausbeute von 66 %. Während die GC-MS-Analyse auf ein einheitliches Produkt mit der gewünschten Masse schließen ließ, zeigten NMR-Untersuchungen, dass es sich bei der isolierten Substanz um eine Mischung der beiden isomeren 1- bzw. 2-Bromcyclotribenzyllene **104a** und **104b** handeln musste. Eine Trennung der Isomere durch fraktionierende Fällung oder mittels chromatographischer Verfahren gelang nicht. Weitere Anstrengungen zur Isolierung des gewünschten 2-Bromcyclotribenzyllens (**104a**) aus der Isomerenmischung wurden nicht unternommen, da auch im Erfolgsfall wohl nur geringe Mengen in Reinform erhältlich wären. Für den im Rahmen dieses Projekts verfolgten Zweck, die Herstellung großer Mengen der neuartigen Aminosäure Cyclotribenzylenalanin, erschien dieser Weg daher nicht gangbar.

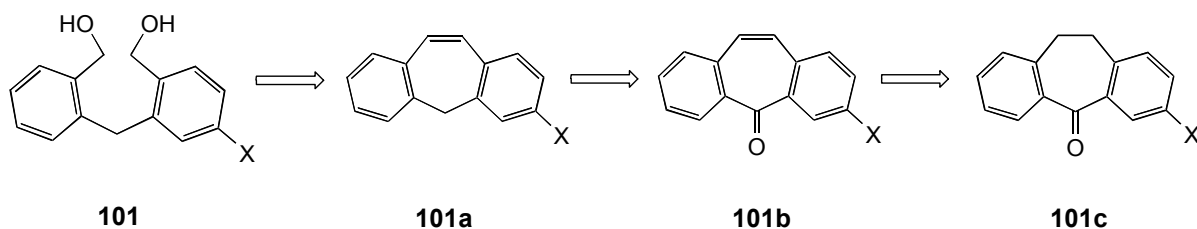


**Abb. 89:** Darstellung isomerer monosubstituierter Methoxy- bzw. Bromcyclotribenzylene **102a,b** bzw. **104a,b** nach der Benzol-Route.

Der Benzol-Route folgend, ist es zwar erstmals gelungen, verschiedene monosubstituierte Cyclotribenzylene in guten Ausbeuten herzustellen. Bei den isolierten Produkten handelte es sich jedoch stets um Isomerengemische, aus denen das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte. Als alternativer Zugang bot sich die Diphenylmethan-Route an, die – je nach Position des Substituenten in dem Diol-Baustein – prinzipiell zu nur einem Cyclotribenzylene-Isomer führen sollte.

## Diphenylmethan-Route

Entscheidend für den Erfolg dieser Synthesestrategie war, ob ein Zugang zu einem monosubstituierten Diol-Baustein **101** oder einem synthetischen Vorläufer dieser Verbindung gefunden werden konnte. Naheliegender erschien zunächst die Einführung eines geeigneten Substituenten in einen der synthetischen Vorläufer des Diols **90** durch eine elektrophile aromatische Substitution. Entsprechend dem nachfolgend gezeigten Retrosynthese-Schema wurden an dem leicht zugänglichen Dibenzosuberem (**97**) und zwei weiteren kommerziell erhältlichen Vorstufen, dem Dibenzosuberanon (**98**) und dem Dibenzosuberol, Versuche zur Bromierung und Nitrierung unternommen.



**Abb. 90:** Retrosynthetische Überlegungen zum monosubstituierten Diol-Baustein **101**.

Unter Verwendung unterschiedlicher Reaktionsbedingungen und im Bereich von äquimolaren Mengen bis hin zu einem Überschuss an elektrophilem Reagenz ließ sich weder bei der Bromierung noch der Nitrierung der drei Substrate selektiv an nur einem Aromaten monosubstituiertes Produkt isolieren. Wie GC-MS-Untersuchungen der Reaktionsmischungen zeigten, kam es vielmehr vor vollständiger Monosubstitution des Edukts bereits zu Zweitsubstitutionsreaktionen. Zudem erfolgte im Falle der Bromierung des Dibenzosuberens (**97**) und Dibenzosuberons (**98**) zusätzlich zur Kernsubstitution auch Addition an die benzyliche Doppelbindung.

Diese Befunde stehen im Einklang mit Ergebnissen aus der chemischen Literatur zu dieser Verbindungsklasse, die in den 70er und frühen 80er Jahren als Leitstruktur für mögliche antipsychotische Wirkstoffe in der medizinischen Forschung eine gewisse Aufmerksamkeit erfahren hatten.<sup>[216]</sup> Es wurde in keinem Fall von Monosubstitutionsreaktionen an dem tricyclischen Dibenzo[*a,d*]cyclohepten-Ringsystem berichtet, sondern für die Halogenierung und Nitrierung stets zweifach substituierte symmetrische Reaktionsprodukte beschrieben.<sup>[209]</sup> Zahlreiche weitere Arbeiten zu dieser Verbindungsklasse berichten ebenfalls lediglich von

Syntheserouten, die entweder zu an den aromatischen Kernen unsubstituierten oder symmetrisch substituierten Produkten führen.<sup>[217-220]</sup> In den wenigen Arbeiten zu monofunktionalisierten Dibenzosuberonen **101b**, hauptsächlich durchgeführt von einer *Merck*-Forschergruppe, wird der Substituent nicht in das schon fertige tricyclische System eingeführt; vielmehr wird dieses erst aus bereits substituierten Vorläufern aufgebaut.<sup>[221-224]</sup> Für monofunktionalisierte Dibenzosuberene **101a** findet sich nur ein Vorbild in der Literatur, bei dem es *Renaud et al.* gelang, in einer zwölfstufigen Synthesesequenz ein 2-substituiertes Bromdibenzosuberon mit einer sehr geringen Gesamtausbeute herzustellen.<sup>[225, 226]</sup> Für das hier vorliegende Projekt erschien diese vielstufige Synthese ungeeignet zur Herstellung ausreichender Mengen des gewünschten isomeren Brom-Diols **112**. Das im Rahmen dieser Arbeit stattdessen entwickelte Verfahren umfasst lediglich sechs Stufen bis hin zum monosubstituierten Diol-Baustein **112** und lieferte eine sehr gute Gesamtausbeute von über 30 %. Nach einem literaturbekannten Verfahren konnte dabei zunächst 2-Bromdibenzosuberon (**109**) in drei Schritten aus käuflich erhältlichen Edukten dargestellt werden (Abbildung 91).<sup>[221, 224, 227]</sup>

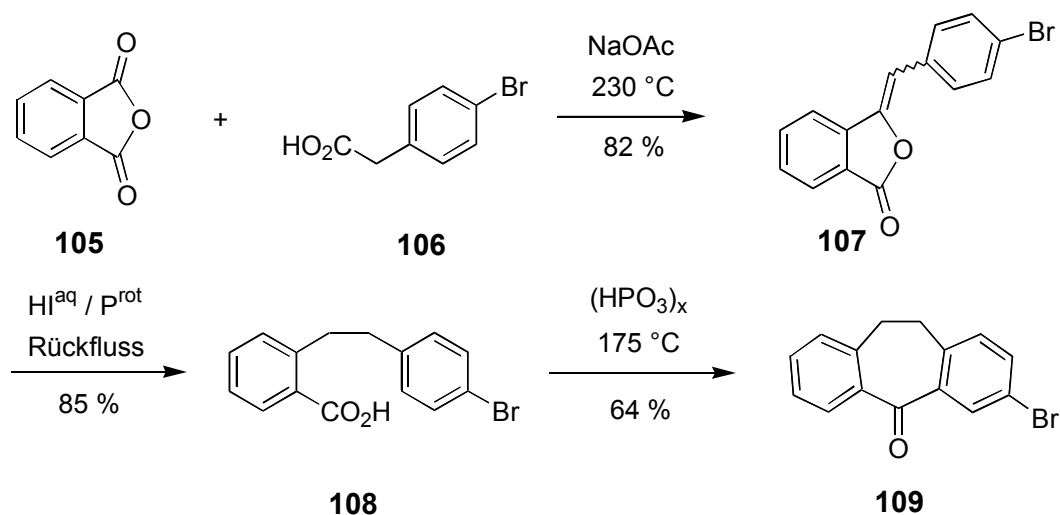
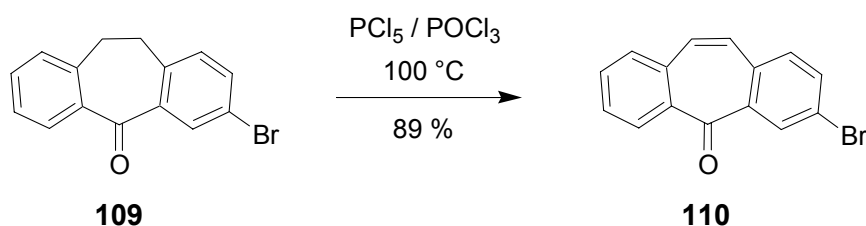


Abb. 91: Synthese des 2-Bromdibenzosuberons (**109**).

Zunächst wurde dabei in einer Schmelzsynthese bei 230 bis 240 °C in Gegenwart von Natriumacetat unter Kondensation und Decarboxylierung aus Phthalsäureanhydrid (**105**) und *p*-Bromphenyllessigsäure (**106**) das entsprechende *p*-Brombenzylidenphthalid (**107**) in einer Ausbeute von 82 % hergestellt. Die anschließende reduktive Ringöffnung mit wässrigem Iodwasserstoff in Anwesenheit von rotem Phosphor lieferte in 85 % die *p*-Brombenzyl-

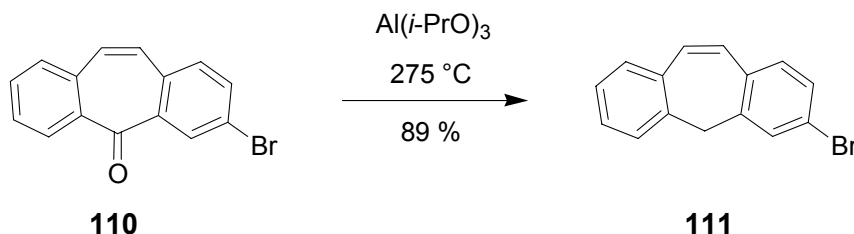
carbonsäure (**108**), die dann in Polyphosphorsäure bei 175 °C in einer säurekatalysierten *Friedel-Crafts*-Acylierung zum 2-Bromdibenzosuberone (**109**) cyclisiert werden konnte. Die Ausbeute für diesen letzten Schritt betrug im besten Fall 64 %, konnte jedoch nicht immer erreicht werden. Um diesen Reaktionsschritt zu optimieren, sind Cyclisierungsversuche in Polyphosphorsäure im Temperaturbereich zwischen 100 und 200 °C und mit Reaktionszeiten zwischen 2 und 20 Stunden durchgeführt worden, ohne dass jedoch vorteilhaftere Bedingungen gefunden werden konnten. Auch die Verwendung des stark sauren perfluorierten Ionenaustauscher-Harzes Nafion NR 50 als Katalysator in siedendem 1,2-Dichlorbenzol in Anlehnung an die von *Olah* et al. beschriebene und sehr effiziente Cyclisierung der unsubstituierten Bibenzylcarbonsäure zum Dibenzosuberone<sup>[228]</sup> erwies sich nicht als günstiger. Die Einführung der Doppelbindung in das Dibenzosuberone-Gerüst gelang in der sehr guten Ausbeute von 89 % durch Reaktion mit Phosphorpentachlorid in Phosphorylchlorid bei 100 °C in Anlehnung an Arbeiten von *Slates* und *Looker* (Abbildung 92).<sup>[229, 230]</sup>



**Abb. 92:** Einführung der Doppelbindung in das Dibenzosuberone-Gerüst hin zum 2-Bromdibenzosuberone (**110**).

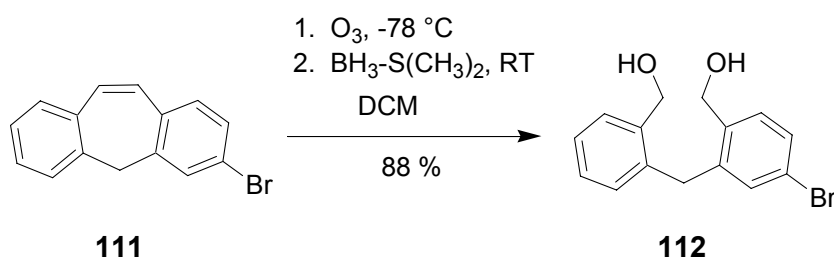
Beim nächsten Schritt, der reduktiven Entfernung der Keto-Gruppe im Bromdibenzosuberone **110**, konnte nicht auf das bei der Synthese des unsubstituierten Diol-Bausteins **90** bereits verwendete Verfahren mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid in Ether<sup>[210]</sup> zurückgegriffen werden, da diese Reaktionsbedingungen nicht mit aromatischen Halogensubstituenten verträglich sind. Beim Versuch einer *Wolff-Kishner*-Reduktion<sup>[209]</sup> konnte zwar die Keto-Funktion vollständig entfernt werden, und auch der Brom-Substituent blieb intakt, jedoch beobachtete man wie bereits im Falle des unsubstituierten Dibenzosuberone (**98**) in erheblichem Maße an der Doppelbindung hydriertes Bromdibenzosuberone. Eine saubere Reduktion der Carbonyl-Gruppe ohne Nebenreaktionen am Bromaromaten oder der benzyliischen Doppelbindung gelang schließlich in der sehr guten Ausbeute von 89 %

unter Verwendung modifizierter *Meerwein-Pondorf-Verley*-Bedingungen<sup>[231]</sup> (Schmelzsynthese mit Aluminiumtriisopropanolat bei 275 °C, Abbildung 93).



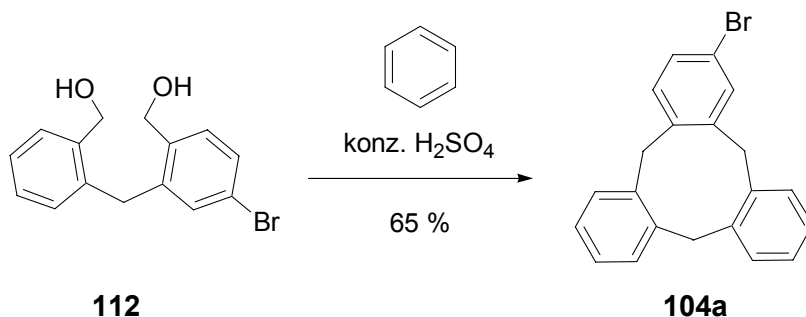
**Abb. 93:** Reduktion der Keto-Funktion im 2-Bromdibenzosuberanon (**110**) unter *Meerwein-Pondorf-Verley*-Bedingungen.

Und auch beim nächsten Schritt, der ozonolytischen Spaltung der Doppelbindung mit anschließender reduktiver Aufarbeitung des Ozonids, ergaben sich durch den vorhandenen Brom-Substituenten erhebliche Schwierigkeiten. Wie bereits bei der Reduktion der Keto-Gruppe im vorangegangenen Schritt konnte auch hier nicht auf das für den unsubstituierten Fall entwickelte Verfahren mit einem Überschuss Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel zurückgegriffen werden. Denn selbst bei niedrigen Reaktionstemperaturen kam es bei ersten Versuchen in erheblichem Umfang zu Dehalogenierung, und es ließen sich im besten Fall 23 % des gewünschten Brom-Diols **112** isolieren. Die Verwendung anderer, weniger reaktiver und mit Halogensubstituenten kompatibler Reduktionsmittel wie Natrium- oder Lithiumborhydrid in verschiedenen Lösungsmitteln (wässrige Alkohole, Alkohole, Ether, Benzol, Toluol)<sup>[211, 232]</sup> und bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen von 0 bis 100 °C lieferte jedoch nur komplexe Produktgemische, in denen laut DC- und GC-MS-Untersuchungen das gewünschte Produkt **112** nur in geringen Mengen festgestellt werden konnte. Schließlich erwies sich der Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Dichlormethan<sup>[233]</sup> als geeignetes Reduktionsmittel, das unter milden Bedingungen und ohne Nebenreaktion am Halogensubstituenten in Ausbeuten nahe 90 % den gewünschten monosubstituierten Diol-Baustein **112** lieferte (Abbildung 94). Dies war insofern überraschend, als dass vorherige Reduktionsversuche mit Boran in Tetrahydrofuran zu keinerlei Produktbildung führten. Eine mögliche Erklärung neben der sicher unterschiedlichen Reaktivität der beiden Boran-Addukte liegt darin, dass Dimethylsulfid nicht nur als stabilisierender Donorligand für das Boran-Molekül dient, sondern zugleich als Reduktionsmittel das Ozonid in den entsprechenden Dialdehyd überführen könnte, der dann leichter durch Boran zum Dialkohol reduzierbar wäre.



**Abb. 94:** Ozonolytische Spaltung der Doppelbindung im 3-Bromdibenzosuberens (**111**) und anschließende reduktive Aufarbeitung unter Erhalt des Bromdiol-Bausteins **112**.

Mit dieser gelungenen oxidativen Spaltung des Bromdibenzosuberens **111** und der anschließenden reduktiven Aufarbeitung hin zum Brom-Diol **112** war ein entscheidendes Zwischenziel auf dem Weg zu monosubstituierten Cyclotribenzylenen erreicht. Die abschließende *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation dieses Diol-Bausteins **112** mit Benzol in Anlehnung an *Satos* Cyclotribenzyl-Synthese<sup>[64]</sup> verlief ohne Schwierigkeiten und lieferte somit erstmalig das gewünschte monosubstituierte 2-Bromcyclotribenzyl (104a) als farblosen kristallinen Feststoff in einer guten Ausbeute von 65 % (Abbildung 95).



**Abb. 95:** Friedel-Crafts-Cyclokondensation des Bromdiol-Bausteins **112** mit Benzol.

Damit war es gelungen, ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten und mit einer Gesamtausbeute von über 20 % über alle sieben Synthesestufen das erste monosubstituierte Cyclotribenzyl **104a** in präparativen Mengen und in kurzer Zeit herzustellen. Die dabei verfolgte Synthesestrategie, die Diphenylmethan-Route, in deren Verlauf jeder der drei Benzol-Bausteine des späteren Cyclophan-Gerüsts separat und unabhängig voneinander eingebracht wird, erlaubt prinzipiell die Einführung unterschiedlicher Substituenten an allen drei Benzol-

Ringen und könnte so später auch zur gezielten Synthese mehrfach und orthogonal substituierter Cyclotribenzylene dienen.

Mit dem Bromcyclotribenzyl **104a** lag nun ein funktionalisierter Baustein vor, der durch einfache chemische Transformationen in andere monosubstituierte Cyclotribenzylene **100** überführt werden konnte. So wurden in der vorliegenden Arbeit durch Brom-Lithium-Austausch mittels *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließende Abfangreaktionen des Lithium-Organyls mit geeigneten Elektrophilen weitere monofunktionalisierte Derivate des Cyclotribenzylens (**93**, **113-115**) dargestellt: Durch Zugabe von elementarem Iod konnte das Iodcyclotribenzyl **93** in einer Ausbeute von 75 % erhalten werden. Die Verwendung von Paraformaldehyd als Abfangreagenz lieferte den entsprechenden benzylichen Alkohol **113** (58 %), und das Durchleiten eines Kohlendioxid-Gasstroms durch die Reaktionslösung führte in einer Ausbeute von 78 % zur Cyclotribenzylencarbonsäure **114**. Darüber hinaus wurde mit Kupfer(I)-cyanid in *N,N*-Dimethylformamid bei  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  durch eine nukleophile aromatische Substitution das entsprechende aromatische Nitril **115** erhalten. Die Ausbeute für diesen Schritt betrug 92 %.

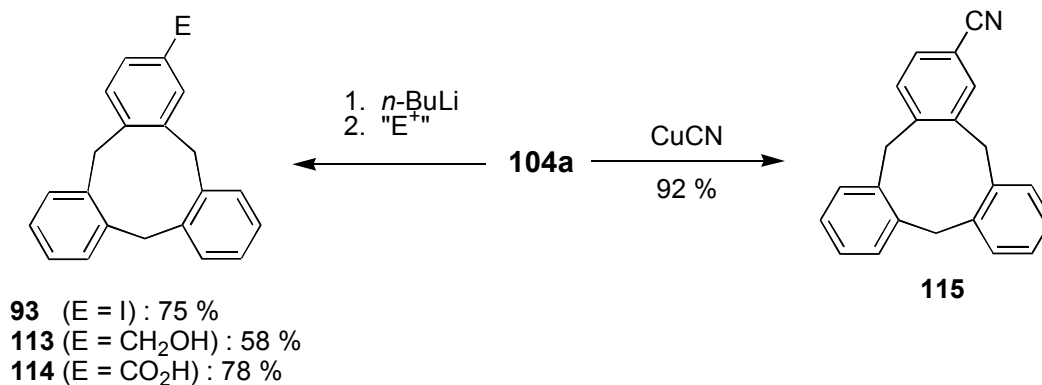


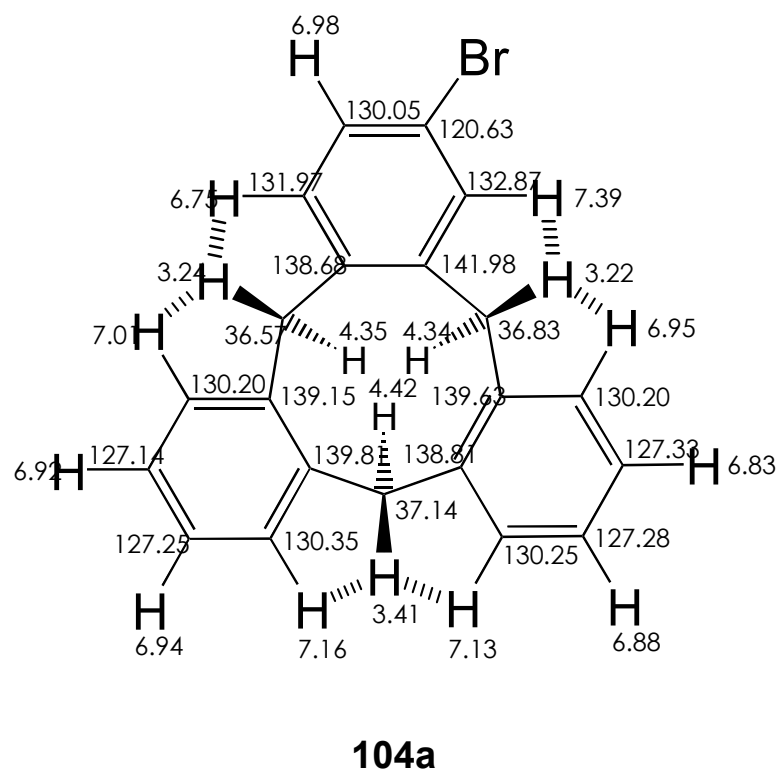
Abb. 96: Derivatisierung des Bromcyclotribenzyls **104a**.

Über das Brom-Derivat **104a** hinaus konnten also Cyclotribenzylene **93**, **113-115** mit vier weiteren verschiedenartigen Funktionalitäten zugänglich gemacht werden. Während die Halogensubstituenten geeignete Positionen für metallorganische Transformationen darstellen, liefern die Carboxy-, die Hydroxymethyl- und die Cyano-Funktion vielseitige konventionelle Ankergruppen zur Einbindung dieses Cyclophan-Bausteins als hydrophobe Bindungstasche in größere supramolekulare Rezeptorsysteme.



## 4.2.2 Untersuchungen zur Struktur, Konformation und Chiralität monofunktionalisierter Cyclotribenzylene

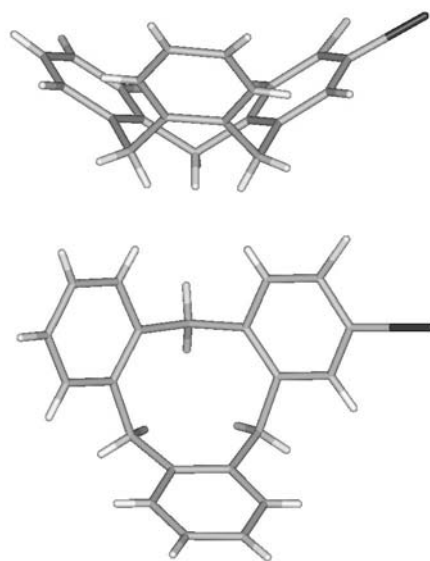
NMR-Untersuchungen bestätigten, dass bei der Cyclokondensation des Brom-Diol-Bausteins **112** mit Benzol tatsächlich ausschließlich das gewünschte 2-Bromcyclotribenzyl (104a) und nicht etwa als Folge der langen Reaktionszeiten in stark saurem Milieu durch nachträgliche Umlagerungen im Sinne reversibler *Friedel-Crafts*-Alkylierungen auch 1-Bromcyclotribenzyl (104b) entstanden ist. So beobachtete man im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein aromatisches Proton bei  $\delta = 7.39$  ppm, welches im Vergleich zu den anderen aromatischen Wasserstoffen ( $\delta = 6.75\text{--}7.16$  ppm) signifikant nach tiefem Feld verschoben ist. Wie auch 2D-NMR-Kopplungsexperimente zeigten, muss sich dieses Proton in  $\alpha$ -Position zu dem elektronegativen Bromsubstituenten befinden. Die für dieses Signal beobachtete Aufspaltung mit einer Kopplungskonstante von  $^4J_{\text{H,H}} = 4$  Hz zeigte, dass sich tatsächlich kein aromatisches Proton in direkter Nachbarschaft befinden kann.



**Abb. 97:** Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale (500 bzw. 125 MHz, Benzol- $d_6$ ) des 2-Bromcyclotribenzylen (**104a**); die gestrichelten Linien markieren die beobachteten NOE-Effekte.

Hinzu kam die Beobachtung eines NOE-Effektes zwischen diesem aromatischen Proton bei  $\delta = 7.39$  ppm und den Wasserstoffen einer in direkter räumlicher Nachbarschaft befindlichen Methylen-Brücke. All diese Befunde erlauben die Schlussfolgerung, dass es sich bei der hergestellten Verbindung tatsächlich und ausschließlich um das gewünschte 2-Isomer des Bromcyclotribenzylens **104a** handelt. Eine vollständige Zuordnung aller  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale, durchgeführt mit Hilfe von 2D-Experimenten, ist oben abgebildet.

Während für das unsubstituierte symmetrische Cyclotribenzyl (7) wie auch für symmetrische Cyclotriveratrylene vom Typ 6 und daraus abgeleitete Verbindungen die für das vorliegende Projekt wesentliche konkave Kronen-Konformation durch verschiedene NMR-Untersuchungen sowie durch zahlreiche Röntgenstrukturdaten abgesichert werden konnte,<sup>[29, 63-65]</sup> war über den Einfluss nur eines Substituenten in der Peripherie des Cyclotri-benzyl-Gerüsts auf die Konformation des Moleküls vor Beginn der eigenen Arbeiten nichts bekannt. Einen ersten Anhaltspunkt für den Erhalt der gewünschten Kronen-Konformation auch in monosubstituierten Cyclotribenzylenen lieferten auch hier die NMR-spektroskopischen Daten: Für alle fünf Derivate fanden sich im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum für die Methylen-Protonen je zwei Signalsätze deutlich unterschiedlicher chemischer Verschiebung mit einer Intensität von jeweils 3. Die beobachteten geminalen  $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten (im Fall des Bromcyclotribenzylens **104a**:  $^2J_{\text{HH}} = 11\text{--}13$  Hz) zeigten zudem, dass jede Methylen-Brücke mit je einem Proton zu den beiden Signalsätzen beiträgt. Während die chemische Verschiebung für Methylen-Protonen beispielsweise im Diphenylmethan bei etwa 4 ppm liegt, war der eine Signalsatz deutlich tieffeldverschoben (Bromcyclotribenzyl:  $\delta = 4.30\text{--}4.45$  ppm), während der zweite bei merklich höherem Feld auftrat (Bromcyclotribenzyl:  $\delta = 3.20\text{--}3.45$  ppm). Diese Hoch- und Tieffeldverschiebungen deuten darauf hin, dass je drei Methylenbrücken-Protonen in die  $\pi$ -elektronischen Anisotropie-Kegel der drei aromatischen Cyclotribenzyl-Ringe hinein- bzw. herausragen. Dieser Befund lässt sich zwanglos mit einer Kronen-Konformation des Cyclotribenzyl-Gerüsts in Einklang bringen.<sup>[64, 65]</sup> Dass die gewünschte Kronen-Konformation auch im Festkörper vorliegt, ließ sich schließlich für die Brom- und Iod-substituierten Cyclotribenzylene **104a** und **93** anhand von Röntgenstrukturuntersuchungen eindeutig nachweisen. Geeignete Kristalle wurden aus Lösungen der Verbindungen in Aceton erhalten. Nachfolgend ist die Kristallstruktur des 2-Iodcyclo-tribenzylens (**93**) abgebildet, in der sowohl das gewünschte Substitutionsmuster als auch die konkave Molekülkonformation eindeutig zu erkennen sind.



**Abb. 98:** Röntgenstruktur des 2-Iod-substituierten Cyclotriphenylens **93** (oben: Seitenansicht; unten: Blick in die hydrophobe Schale).

Während die Einführung eines Substituenten in das Cyclotriphenylen-Gerüst offenbar keinen signifikanten Einfluss auf die Konformation des Moleküls ausübt, geht das symmetrische ( $C_{3v}$ ) und optisch inaktive Cyclotriphenylen durch das Vorhandensein eines Substituenten in eine asymmetrische, planar-chirale Struktur über.<sup>[29]</sup> Da bei der Ausbildung des Cyclotriphenylen-Gerüsts im Verlauf der *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation keinerlei Vorzugsrichtung für die Ausstülpung in die eine oder andere enantiomere Kronen-Konformation induziert wurde, entstand das Bromcyclotriphenylen **104a** als racemische 1:1-Mischung beider Enantiomere.

Für die Trennung des racemischen Cyclotriphenylen-Gemisches in die Enantiomere erwies sich die Hochdruckflüssigkeitschromatographie an der von *Okamoto* entwickelten chiralen stationären Phase Chiralpak AD auf Amylose-Basis<sup>[234, 235]</sup> als günstig. Um Enantiomere effizient trennen zu können, ist die Wahl des Eluens von großer Bedeutung. Für Racematspaltungen an Polysaccharid-Phasen wird häufig ein Gemisch aus *n*-Hexan und Isopropanol oder Ethanol verwendet. Lösungsmittel wie Chloroform oder Tetrahydrofuran hingegen sind als Hauptbestandteile der mobilen Phase nicht geeignet, da Polysaccharid-Phasen in diesen Lösungsmitteln aufgelöst werden oder übermäßig quellen.<sup>[236, 237]</sup>

Im vorliegenden Projekt ist es mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie an Chiralpak AD gelungen, die Enantiomere des 2-Bromcyclotribenzylens (**104a**) in halbpäparativem Maßstab mit nahezu Basislinientrennung (Separationsfaktor  $\alpha = 1.14$ ) zu separieren und so ausreichende Mengen zur weiteren Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften der Enantiomere zu isolieren. Als Eluens diente ein 98/2-Gemisch aus *n*-Hexan und Ethanol, welches sich in einer Methodenentwicklung mit Mischungsverhältnissen des Eluens von *n*-Hexan/Isopropanol bzw. *n*-Hexan/Ethanol zwischen 60/40 und 99/1 als am besten geeignet erwies.

Die Aufnahme der Circular dichroismogramme beider Enantiomere bestätigte, dass es sich bei **104a** um eine zumindest bei Raumtemperatur konformativ stabile chirale Verbindung handelt. Die CD-Spektren der Enantiomere verlaufen über den gesamten Spektralbereich spiegelbildlich mit fünf Extrema im aromatischen Absorptionsbereich bei etwa jeweils 205, 225, 240, 275 und 280 nm (Abbildung 99). Da von den reinen Enantiomeren des Bromcyclotribenzylens **104a** noch keine Kristalle von ausreichender Qualität erhalten werden konnten, waren eine Bestimmung der absoluten Konfiguration und eine Zuordnung der jeweiligen Enantiomere zu den CD-Spektren bisher nicht möglich.

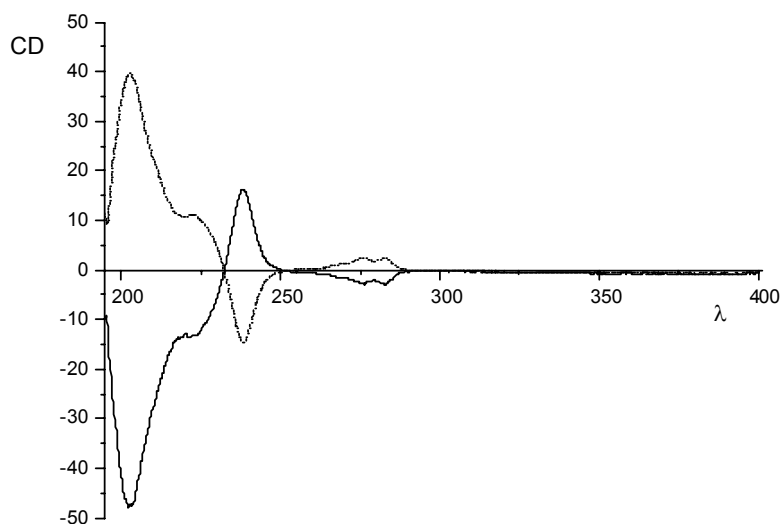
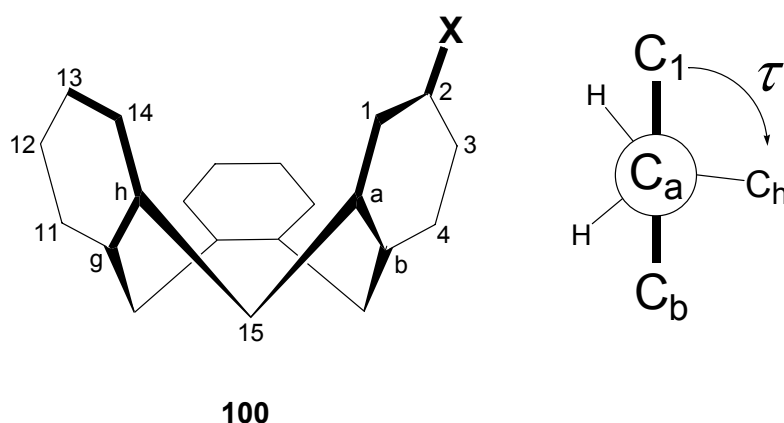


Abb. 99: CD-Spektrum beider Enantiomere von **104a** in Ethanol.

Zur theoretischen Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser neuartigen planar-chiralen und  $C_1$ -symmetrischen Cyclophane wurde für den vorliegenden Fall eine von *Prelog* und *Collet* für chirale  $C_3$ -symmetrische Cyclotrimertrylen-Derivate vorgeschlagene Nomenklatur<sup>[238]</sup> angepasst: Da es sich bei den Enantiomeren (mono)substituierter Cyclotribenzylene um Konformere handelt, die sich prinzipiell durch Drehung um  $C-C$ -Einfachbindungen ineinander überführen lassen, werden sie durch Zuordnung einer *P*- bzw. *M*-Helizität bezüglich der für die Konformationsumkehr verantwortlichen  $C-C$ -Einfachbindungen benannt. Beim Cyclotribenzyl-Gerüst sind dies die Methylen-Brücken zwischen den aromatischen Ringen. Für den Fall monosubstituierter Cyclotribenzylene mit drei unterscheidbaren Methylen-Brücken wird hier nun vorgeschlagen, immer die Brücke mit der höchsten Priorität im Sinne der CIP-Regeln zu betrachten und bezüglich ihrer Helizität zu klassifizieren (Abbildung 100).



**Abb. 100:** Schematische Darstellung eines monosubstituierten Cyclotribenzylens **100** zur theoretischen Bestimmung der absoluten Konfiguration.

Im vorliegenden Fall eines 2-substituierten Cyclotribenzylens **100** ist also die relative Lage folgender Ebenen in der durch die CIP-Regeln vorgegebenen Blickrichtung  $[a \rightarrow 15]$  festzustellen: Ebene  $[1-a-15]$  sowie Ebene  $[a-15-h]$ . Besitzt nun der von beiden Ebenen eingeschlossene Winkel  $\tau$  aus Blickrichtung einen Drehsinn im Uhrzeigersinn, so erhält die Struktur den Deskriptor *P* (für 'Plus'), andernfalls wird die absolute Konfiguration mit dem Deskriptor *M* (für 'Minus') beschrieben. Wie in Abbildung 100 zu erkennen, führt diese Betrachtungsweise für das gezeigte Beispiel zum *P*-Deskriptor. Diese Vorgehensweise eignet sich dabei nicht nur für die hier vorgestellten monosubstituierten Cyclotribenzylene, sondern lässt sich zwanglos auch auf mehrfach substituierte chirale Verbindungen dieses Typs übertragen, wenn man als Grundlage für die Deskriptor-Zuordnung stets die Methylen-Brücke mit der nach den CIP-Regeln höchsten Priorität wählt.

Zur Beantwortung der Frage nach der konformativen Stabilität der enantiomeren Formen monosubstituierter Cyclotribenzylene **100**, d. h. nach der Höhe der Inversionsbarriere zwischen den beiden Enantiomeren, wurden temperaturabhängige NMR-Studien durchgeführt. Dies ist nicht nur für die vollständige strukturelle Charakterisierung der hier vorgestellten und vergleichsweise einfachen Cyclotribenzylen-Systeme von Interesse, sondern auch mit Blick auf die künstliche Aminosäure Cyclotribenzylenalanin und die komplexeren Peptidrezeptoren, die diese Aminosäure als Bindungsstelle enthalten. Ein zu leichtes Durchschwingen der Cyclotribenzylen-Schale und folglich Racemisierung erschiene dabei ungünstig, da die angestrebten Peptidrezeptoren auf Cyclotribenzylenalanin-Basis nicht nur eine ausreichende Komplexstabilität, sondern auch Stereoselektivität gegenüber stereoisomeren Substratgemischen gewährleisten sollen. Als Sonden zur Untersuchung der konformativen Eigenschaften mittels NMR-Spektroskopie wurden die Signale der Methylen-Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ausgewählt, deren AB-Systeme bei Zuführung einer ausreichenden Energiemenge zur Überwindung der Inversionsbarriere zu einem Signal koaleszieren sollten. Man beobachtete jedoch weder in  $\text{CDCl}_3$ , noch in Toluol- $d_8$  oder in Dimethylsulfoxid- $d_6$  bei Temperaturen bis  $120\text{ }^\circ\text{C}$  Anzeichen für eine Koaleszenz. Für die Inversionsbarriere ergibt sich somit ein Wert deutlich oberhalb von  $100\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , was in gutem Einklang mit in der Literatur für unsubstituierte Cyclotribenzylene und Cyclotrimeratrylene beschriebenen Daten steht.<sup>[64, 65]</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit den in Kapitel 4.2.1 geschilderten Verfahren erstmals die Synthese neuartiger monofunktionalisierter Cyclotribenzylene **100** mit eindeutigem Substitutionsmuster erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Insbesondere das für die Herstellung der künstlichen Aminosäure Cyclotribenzylenalanin benötigte Iodcyclotribenzylen **93** war nunmehr über eine mehrstufige Synthesesequenz in ausreichenden Mengen zugänglich. Die Kronen-Konformation des unsubstituierten Cyclotribenzylen (**7**) als eine für das vorliegende Projekt wesentliche Eigenschaft dieser Verbindungsklasse bleibt auch nach Einführung unterschiedlicher funktioneller Gruppen in der Peripherie des Cyclophans erhalten, jedoch besitzen diese neuen funktionalisierten Cyclotribenzylene **93**, **104a**, **113-115** auf Grund der ihnen immanenten planaren Chiralität optische Aktivität, die für den Fall des Bromcyclotribenzylen **104a** durch Trennung der Enantiomere mittels HPLC an chiraler stationärer Phase und Messung der Circular dichroismen nachgewiesen und quantifiziert werden konnte. Mit Hilfe von NMR-Untersuchungen ließ sich zudem zeigen, dass die enantiomeren Formen des Bromcyclotribenzylen unter Normalbedingungen stereostabil sind und Ringinversion erst deutlich oberhalb von  $120\text{ }^\circ\text{C}$  eintritt.

### 4.2.3 Kupplung des Iodcyclotribenzylens zur nicht-natürlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin

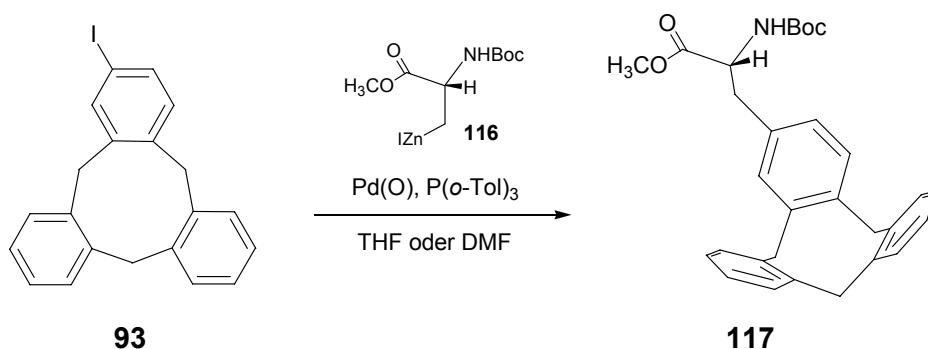
Organozink-Verbindungen besitzen eine nahezu kovalente und vergleichsweise wenig polare Metall-Kohlenstoff-Bindung und verfügen daher über eine sehr viel geringere Nukleophilie und Basizität als Organolithium- oder Grignard-Verbindungen.<sup>[239]</sup> Aus synthetischer Sicht erlaubt diese „gebremste“ Reaktivität die Anwesenheit verschiedener funktioneller Gruppen sowohl in der metallorganischen Verbindung selbst wie auch im elektrophilen Reaktionspartner, die mit Lithium- oder Magnesium-Organen nicht kompatibel wären. Die Aussicht, mit Hilfe metallorganischer Methoden C-C-Verknüpfungen auch an hochfunktionalisierten Systemen durchführen zu können, hat in jüngerer Vergangenheit zu umfangreichen Entwicklungsarbeiten und schließlich Anwendungen in der organischen Synthese geführt. Es zeigte sich, dass Zink-Reagentien trotz ihrer geringen Reaktivität einer schnellen Transmetallierung mit vielen Übergangsmetallen unterliegen und Palladium, Kupfer, Eisen, Titan oder Nickel in der Lage sind, die Kreuzkupplung polyfunktionalisierter Zink-Verbindungen mit multifunktionellen Elektrophilen zu katalysieren.<sup>[239]</sup> Wie bereits in Kapitel 4.2 kurz erwähnt, erwiesen sich für das vorliegende Projekt insbesondere die Arbeiten von *Jackson* et al. als wertvoll, denen es gelungen ist, durch Abwandlung der *Negishi*-Kupplung eine Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfung von Iodaromaten **94** mit zinkierten *N*-Boc-geschützten Iodalaninestern **95** zu Phenylalanin-Derivaten **96** für eine Reihe verschiedener einfacher Iodbenzol-Derivate zu realisieren (siehe Kapitel 4.2, Abbildung 85).<sup>[204-207]</sup>

Die Herstellung der Aminosäure-Zinkorganyle erfolgt dabei über einen Halogen-Zink-Austausch bei der Umsetzung *N*-Boc-geschützter Iodalaninester **95** mit aktiviertem Zink bei Raumtemperatur, leichtem Erhitzen oder Einwirken von Ultraschall, je nach Substrat und Lösungsmittel. Die eigentliche C-C-Verknüpfung mit dem Iodbenzol-Baustein **94** verläuft anschließend Palladium-katalysiert in Anwesenheit eines Tri-*o*-tolylphosphan-Liganden und führte zum entsprechenden Phenylalanin-Derivat **96**. In stereochemischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass das Chiralitätszentrum der Aminosäure im Verlauf der metallorganischen Umsetzung nicht in Mitleidenschaft gezogen wird und die optische Aktivität im Produkt vollständig erhalten bleibt.

Die von *Jackson* erzielten Ausbeuten variieren für unterschiedliche Iodbenzole **94** mitunter stark und lagen im besten Fall bei 67 %. Als Lösungsmittel wurde dabei Tetrahydrofuran

verwendet,<sup>[204, 205]</sup> bevor sich in einer neueren Studie *N,N*-Dimethylformamid mit Ausbeuten von nahe 70 % als in einigen Fällen überlegen erwies.<sup>[206, 207]</sup> Vergleichende NMR-Untersuchungen der zinkorganischen Verbindung in Tetrahydrofuran-*d*<sub>8</sub> und *N,N*-Dimethylformamid-*d*<sub>7</sub> deuten auf eine bessere Stabilisierung des Metallzentrums im Zink-Organyl im stärker Lewis-basischen Lösungsmittel *N,N*-Dimethylformamid hin. Daraus wird zum einen auf eine zusätzlich verringerte Basizität der Metall-Kohlenstoff-Bindung und damit geringere Verluste an Zink-Reagenz durch Proton-Abstraktion am Carbamat-NH unter Entstehung des jeweiligen Alanin-Bausteins geschlossen. Zum anderen wird angenommen, dass auf Grund einer stärkeren Koordination des Zinks durch Solvensmoleküle die Neigung zur  $\beta$ -Eliminierung unter Entstehung der entsprechenden Aminoacrylate verringert wird.

Im Rahmen der eigenen Versuche zur Kreuzkupplung des kommerziell erhältlichen *N*-Boc-geschützten *D*-Iodalaninmethylesters vom Typ **95** mit 2-Iodcyclotribenzylen (**93**) zur Darstellung der unnatürlichen Aminosäure *D*-Cyclotribenzylenalanin **117** wurden beide Varianten, die Verwendung sowohl von Tetrahydrofuran als auch von *N,N*-Dimethylformamid, getestet (Abbildung 101).



**Abb. 101:** Darstellung des Cyclotribenzylenalanins **117** über die Negishi-Kupplung nach Jackson.

Die Aktivierung des Zink-Pulvers mittels 1,2-Dibromethan und Trimethylsilylchlorid wurde dabei stets wie von Jackson et al. beschrieben durchgeführt. Und auch die Ansatzgröße (0.75 mmol), die Katalysator-, Ligand- und Lösungsmittelmengen wie auch die Reaktionszeiten und -temperaturen entsprachen dabei zunächst den publizierten Angaben. In allen Fällen konnte das gewünschte Produkt, *D*-Cyclotribenzylenalanin **117**, nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie in reiner Form erhalten werden. Bei Verwendung von



Tetrahydrofuran als Lösungsmittel betrug die Ausbeute 38 %. Als Nebenprodukte entstanden laut GC-MS- und DC-Untersuchungen des aufgearbeiteten Reaktionsgemisches dehalogeniertes Cyclotribenzyl (vermutlich als Folge einer  $\beta$ -Eliminierung im Palladium-Komplex) sowie *N*-Boc-*D*-Alaninmethylester (vermutlich als Folge einer Proton-Abstraktion durch das Zink-Organyl). Reste des Eduktes Iodcyclotribenzyl **93** wurden nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei 50 °C nicht beobachtet.

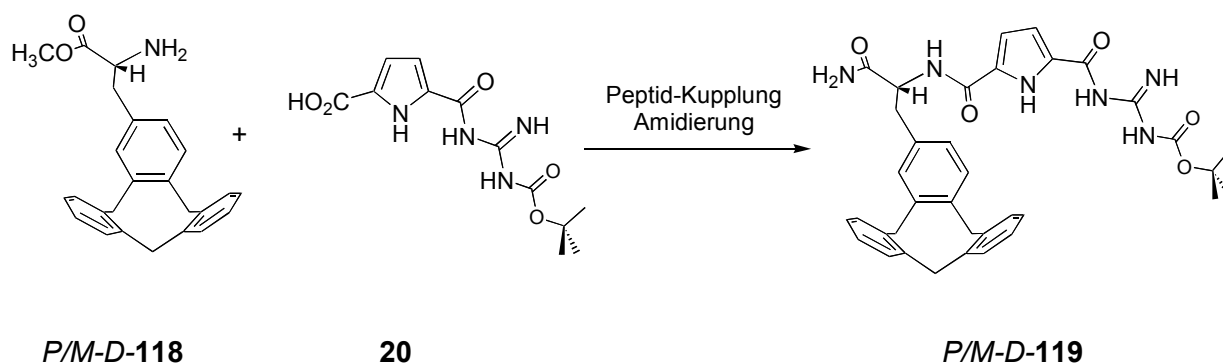
Ein erster Versuch zur Kreuzkupplung in *N,N*-Dimethylformamid als Solvens lieferte eine Ausbeute von 44 % an gewünschtem Produkt, was einer geringfügigen Verbesserung gegenüber dem Ergebnis in Tetrahydrofuran entsprach. Anders als zuvor fanden sich in der Rohproduktmischung nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei Raumtemperatur neben den schon zuvor beobachteten Nebenprodukten jedoch noch erhebliche Mengen nicht umgesetzten Iodcyclotribenzyls **93**. Dieser Befund ließ zunächst zwei Schlussfolgerungen zu: Zum einen könnte auf Grund des im Vergleich zu gewöhnlichen Benzol-Derivaten höheren sterischen Anspruchs des Cyclophan-Gerüsts die Reaktionsgeschwindigkeit bei den vorliegenden Reaktionsbedingungen zu stark abgesunken sein. Dies würde bedeuten, dass der Katalysezyklus zu früh abgebrochen worden ist, längere Reaktionszeiten aber leicht Abhilfe schaffen sollten. Ein zweiter Erklärungsversuch stützt sich auf die Beobachtung, dass sich das Iodcyclotribenzyl **93** nach Zugabe zum Zink-Organyl in der geringen Menge *N,N*-Dimethylformamid (1 mL für 0.75 mmol beider Substrate zuzüglich Katalysator und Ligand und suspendierten Zink-Pulvers) nicht vollständig gelöst zu haben schien; eine definitive Aussage ist hier nicht möglich, da es sich bei der Reaktionsmischung ohnehin um eine trübe und zähe Suspension handelte. Weitere Fehler könnten bei der Abmessung der bei diesem submillimolaren Ansatz einzusetzenden geringen Mengen an Reagenzien im z. T. einstelligen mg- bzw.  $\mu$ L-Bereich auftreten. Auch könnten Feuchtigkeitsspuren entweder im Lösungsmittel oder in den Edukten bei einer solch kleinen Ansatzgröße zu merklichen Ausbeuteverlusten geführt haben. Um diesen möglichen Schwachpunkten zu begegnen, wurde im folgenden Versuch zum einen eine verdreifachte Ansatzgröße gewählt, zum anderen nach Zugabe des Iodcyclotribenzyls **93** und des Katalysators zum zinkierten Aminosäure-Baustein zusätzliches *N,N*-Dimethylformamid zugegeben und zudem die Reaktionszeit auf zwei Stunden verdoppelt. Eine für diesen Reaktionstyp hervorragende Ausbeute von 75 % für das gewünschte Produkt zeigte, dass sich diese Modifizierungen des Verfahrens von *Jackson* im vorliegenden Fall sehr günstig auf den Reaktionsverlauf ausgewirkt haben.

In den bisher rein synthetischen Betrachtungen nicht berücksichtigt wurde der Umstand, dass durch den Einsatz einer racemischen 1:1-Mischung des Iodcyclotribenzylens **93**, als die es in der bereits beschriebenen *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation anfällt, bei der Kreuzkupplung mit enantiomerenreinem *D*-Iodalanin **95** ein Produktgemisch aus zwei diastereomeren Formen des *D*-Cyclotribenzylalanins **117** entstanden sein muss. Dies konnte in der Tat durch die Beobachtung zweier Signalsätze gleicher Intensität im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Aminosäure bestätigt werden. Eine geeignete Sonde waren hier insbesondere die  $^1\text{H}$ -*tert*-Butylester-Singulets gleicher Fläche bei  $\delta = 1.41$  bzw.  $1.36$  ppm. Das Chiralitätszentrum in der Aminosäure-Kopfgruppe ist dabei in beiden Diastereomeren identisch. Die Ursache für das Auftreten der zwei Diastereomere findet sich hier in der gegensinnigen planaren Chiralität der aromatischen Cyclophan-Seitenkette (siehe Kapitel 4.2.2). Die absolute Konfiguration sowohl des chiralen Zentrums der  $\alpha$ -Aminosäure-Funktion als auch der planar-chiralen Seitenkette im Cyclotribenzylalanin wird entsprechend der *D/L*- bzw. *P/M*-Nomenklatur wie folgt kenntlich gemacht: *P/M*-Cyclotribenzyl-D/L-alanin bzw. abgekürzt *P/M-D/L*-Ctb. In den nachfolgenden Abbildungen wird stets nur eine der beiden diastereomeren Formen der Aminosäure bzw. der von ihr abgeleiteten Verbindungen abgebildet. Soweit nicht anders vermerkt, sind jedoch stets die *P/M-D*-Diastereomerengemische gemeint, was auch durch die Voranstellung der entsprechenden Deskriptoren vor die Molekülnamen bzw. deren numerische Platzhalter verdeutlicht wird.

Versuche, beide Diastereomere in präparativem Maßstab mittels einfacher Säulenchromatographie an einer Kieselgel-, RP-Kieselgel- oder Aluminiumoxid-Phase zu trennen, gelangen nicht. Auch der Versuch einer fraktionierten Fällung aus verschiedenen Lösungsmitteln brachte lediglich im Falle von Methanol nach mehrfacher Wiederholung eine geringfügige Anreicherung eines der beiden Stereoisomere. Nachdem die Hochdruckflüssigkeitschromatographie an achiralen Silicagel-Phasen (Si-60 und RP-18) mit verschiedenen Laufmittelmischungen ebenfalls zu keiner Auftrennung führte, konnte an der chiralen stationären Phase Chiralpak AD<sup>[234, 235]</sup> mit *n*-Hexan/Isopropanol = 80/20 als Eluens eine Methode entwickelt werden, die zumindest eine deutliche Antrennung, jedoch keine Basislinientrennung ( $\alpha = 1.07$ ) erlaubte. Für eine hochdruckflüssigkeitschromatographische Isolierung beider Diastereomere in präparativem Maßstab erschien die erzielte Trennleistung jedoch nicht ausreichend, so dass in den nachfolgend beschriebenen Synthesen zum Zusammenbau der Rezeptorbausteine (siehe Kapitel 4.2) die Aminosäure Cyclotribenzylalanin stets als Diastereomerengemisch eingesetzt wurde.

### 4.3 Synthese des Peptidrezeptors

Nachdem nun synthetische Verfahren zur Verfügung standen, die die Herstellung ausreichender Mengen der in Kapitel 2 als vielversprechender hydrophober Rezeptorbaustein identifizierten neuartigen Aminosäure Cyclotribenzylenalanin ermöglichten, konnten abschließend die einzelnen Komponenten, Cyclotribenzylenalanin und die bereits beschriebene Carboxylat-Bindungsstelle, zum vorläufigen Zielmolekül, dem diastereomeren *N*-Boc-geschützten Peptidrezeptor **119**, umgesetzt werden (Abbildung 102).

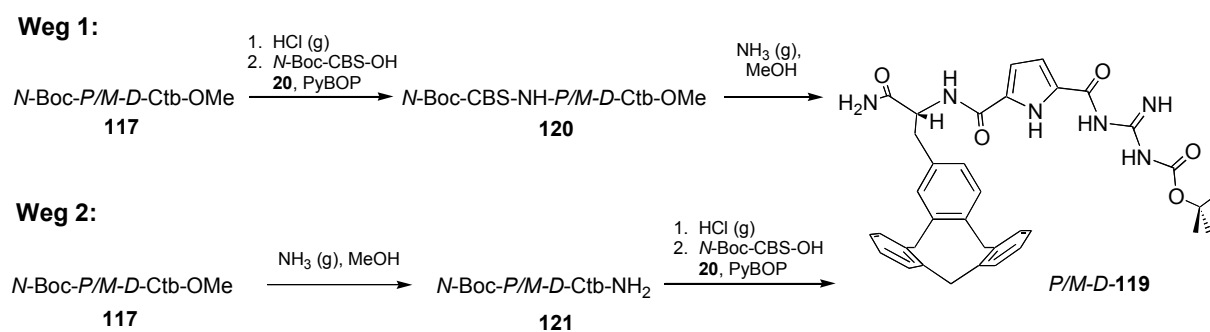


**Abb. 102:** Rezeptorbausteine *P/M-D-118* und **20** und die notwendigen Syntheseschritte hin zum *N*-Boc-geschützten Peptidrezeptor *P/M-D-119*.

Der entscheidende Schritt war hier die Knüpfung einer Peptid-Bindung zwischen der Amino-Gruppe der Aminosäure und der Carbonsäure-Funktion der Carboxylat-Bindungsstelle. Dieser Reaktionstyp, die Kupplung einer  $\alpha$ -Aminosäure mit der *N*-Boc-geschützten Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **20**, wurde in der Arbeitsgruppe von *Schmuck* bereits für den Fall des Glycinmethylesters als Amin-Komponente getestet und optimiert.<sup>[240]</sup> Als am besten geeignetes Kupplungsreagenz hatte sich dort PyBOP in einer 5 %-igen Lösung von *N*-Methylmorpholin in *N,N*-Dimethylformamid<sup>[90]</sup> mit Ausbeuten von bis zu 80 % erwiesen. Die Verwendung des an der Guanidin-Gruppe Boc-geschützten Pyrrol-Bausteins **20** an Stelle der freien Base erwies sich dabei für die Einheitlichkeit des Reaktionsverlaufes und für die Aufarbeitung und Reinigung des Rohproduktes als günstig. Eine ungeschützte Guanidin-Einheit könnte im Verlauf der Amid-Kupplung sowohl selbst mit dem intermediär auftretenden

Aktivester reagieren (siehe hierzu auch Kapitel 6) als auch bei der Aufarbeitung und säulen-chromatographischen Reinigung auf Grund ihrer hohen Polarität zu Schwierigkeiten führen. Die vor dem Kupplungsschritt notwendige Freisetzung der Amino-Funktion im Cyclotri-benzylalanin **117** erfolgte durch Einleiten eines Chlorwasserstoff-Gasstromes in eine Lösung der *N*-Boc-geschützten Aminosäure in Chloroform bei 0 °C unter Erhalt des ent-sprechenden Hydrochlorids. Dieses Verfahren wurde dem gebräuchlichen Entschützungs-protokoll unter Verwendung von Trifluoressigsäure<sup>[188]</sup> vorgezogen, da mit den dort ent-stehenden Ammonium-Trifluoracetat-Salz der Aminosäure zugleich eine nicht erwünschte Carbonsäure-Komponente in die Peptid-Kupplung eingebracht würde, die dann in Kon-kurrenz zum eigentlichen Reaktionspartner, der Pyrrolcarbonsäure, treten könnte. Bei Ver-wendung von Chlorwasserstoff mit dem Chlorid-Anion als konjugierter Base ist eine solche Störung ausgeschlossen.

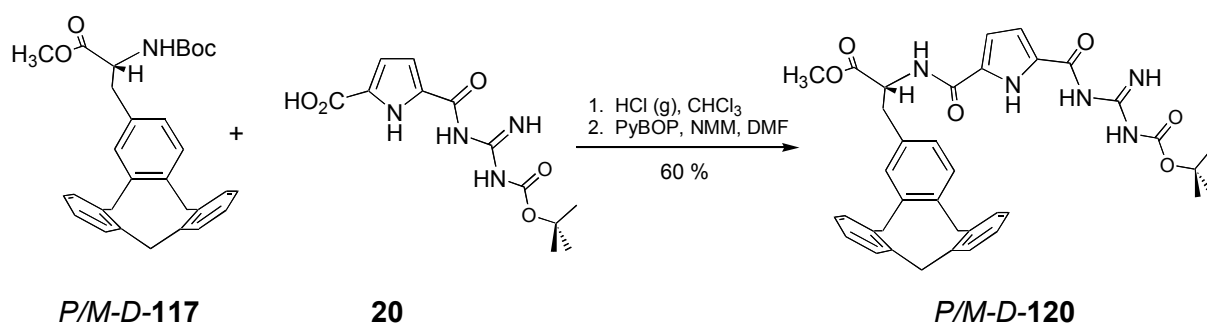
Einzige noch offene Fragestellung bei der Syntheseplanung hin zum geschützten Peptid-rezeptor **119** blieb die nach dem Zeitpunkt der Amidierung des Aminosäuremethylesters. Diese könnte sowohl erst nach Verknüpfung mit der Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **20** als auch noch vor der Peptid-Kupplung an der Aminosäure selbst erfolgen. Beide Wege sind in nachfolgender Abbildung zusammengefasst.



**Abb. 103:** Alternative Synthesewege 1 und 2 zum *N*-Boc-geschützten amidierten Peptidrezeptor *P/M-D*-**119**.

### Weg 1: Kupplung - Amidierung

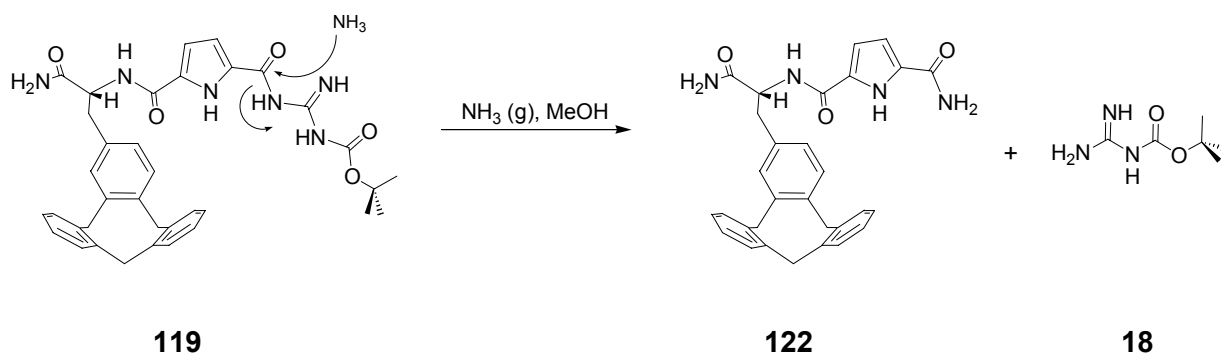
Der nach der sauren Entschützung als Hydrochlorid vorliegende Cyclotribenzylalaninmethylester **118** konnte ohne weitere Aufreinigung mit PyBOP und *N*-Methylmorpholin in *N,N*-Dimethylformamid mit der Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **20** umgesetzt werden. Man erhielt auf diesem Weg den *N*-Boc-geschützten diastereomeren Peptidrezeptor **120** in Form seines Methylesters als weißen kristallinen Feststoff in einer guten Ausbeute von 60 % (Abbildung 104).



**Abb. 104:** Entschützung und anschließende Verknüpfung des Cyclotribenzylalanin-Methylesters *P/M-D-117* mit der Carboxylat-Bindungsstelle **20** zum geschützten Rezeptor-Methylester *P/M-D-120*.

Zur Überführung ins Amid wurde eine Lösung des Rezeptor-Methylesters **120** in Methanol bei 0 °C mit Ammoniak gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. In der Reaktionslösung fanden sich neben Resten des Eduktes zwei verschiedene Produkte, die auf Grund ihres nahezu identischen Laufverhaltens in unterschiedlichen Eluenten säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden konnten. NMR- und MS-Untersuchungen des erhaltenen Gemisches zeigten, dass neben dem gewünschten Produkt, dem Peptidrezeptor **119**, tatsächlich ein weiteres Produkt, ebenfalls bestehend aus einem Cyclotribenzylalanin und einer Pyrrolcarbonsäure, entstanden war. Auf Grund der analytischen Befunde, insbesondere der beobachteten Massenzahlen, erscheint die Annahme einer Folgereaktion des gewünschten Produktes **119** mit einem weiteren Ammoniak-Nukleophil am Guanidiniocarbonyl-Kohlenstoff unter Austritt des Boc-Guanidins (**18**) wahrscheinlich (Abbildung 105). Ein solcher Reaktionsweg stünde auch im Einklang mit Beobachtungen, die in der Arbeitsgruppe von *Schmuck* bei Versuchen zur Esterhydrolyse des *N*-Boc-geschützten Guanidiniocarbonylpyrrolmethylesters mit Lithiumhydroxid in Methanol gemacht wurden,

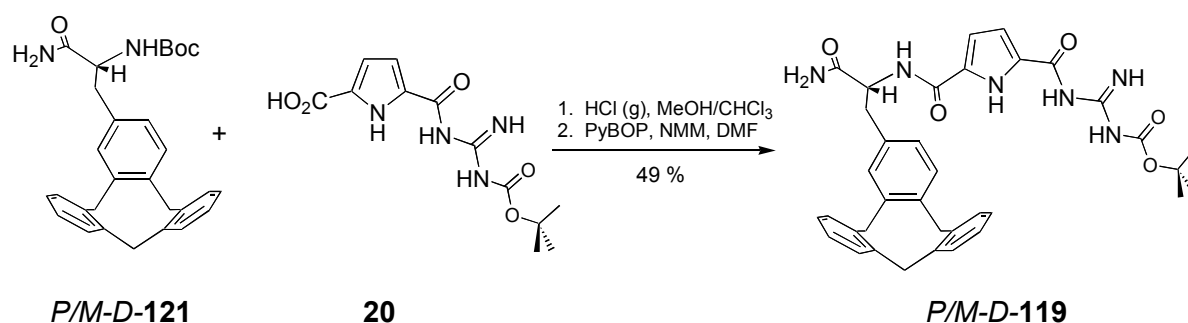
bei denen neben der Esterverseifung in erheblichen Mengen Hydrolyse auch am guanidinylierten Carbonyl-Kohlenstoff eingetreten ist.<sup>[91]</sup> Offenbar bewirkt der elektronenziehende Effekt der Carbamat-Schutzgruppe, dass *N*-Boc-Guanidin (**18**) zumindest in Anwesenheit guter Nukleophile im Rahmen einer  $S_N2$ -Reaktion als Abgangsgruppe auftreten kann.



**Abb. 105:** Vermutete Nebenreaktion beim Versuch der Amidierung des Rezeptormethylesters **119** in einer methanolischen Ammoniak-Lösung.

## Weg 2: Amidierung - Kupplung

Da die Einführung der Amid-Gruppe auf der Stufe des Peptidrezeptormethylesters **120** zwar das gewünschte Produkt lieferte, dies jedoch nur in Begleitung erheblicher Mengen eines wahrscheinlich zweifach amidierten Nebenproduktes **122**, bot sich als alternativer Zugang die Durchführung der Synthesen in umgekehrter Reihenfolge an. Dafür musste zunächst die noch vollständig geschützte Aminosäure **117** amidiert, dann entschützt und schließlich mit der Carboxylat-Bindungsstelle zum *N*-Boc-geschützten Peptidrezeptor verknüpft werden. Die Amidierung des Cyclotribenzylenalaninmethylesters gelang in einer bei 0 °C mit Ammoniak gesättigten Lösung in Methanol und Dichlormethan und einer Reaktionszeit von vier Tagen bei Raumtemperatur quantitativ, so dass das isolierte Aminosäureamid **121** ohne weitere Aufreinigung mit Chlorwasserstoff entschützt und anschließend mit PyBOP und *N*-Methylmorpholin in *N,N*-Dimethylformamid mit der Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **20** umgesetzt werden konnte. Man erhielt auf diesem Weg den *N*-Boc-geschützten diastereomeren Peptidrezeptor **119** als weißen kristallinen Feststoff in einer guten Ausbeute von 49 % (Abbildung 106).



**Abb. 106:** Entschützung und anschließende Verknüpfung des Cyclotribenzylalanin-Amids **P/M-D-121** mit der Carboxylat-Bindungsstelle **20** zum geschützten Rezeptor-Methylester **P/M-D-119**.

Da bei oben gezeigten Syntheseverfahren zum Zusammenbau der Peptidrezeptoren neben der achiralen Guanidiniocarbonylpyrrol-Einheit ein Diastereomergemisch der künstlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin eingesetzt wurde, entsteht auch der Boc-geschützte Peptidrezeptor **119** als Gemisch der entsprechenden *P/M-D*-Diastereomere. Dies konnte durch die Beobachtung von je zwei Signalsätzen gleicher Intensität im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigt werden. Wie auch schon im Falle der *N*-Boc-geschützten Aminosäure Cyclotribenzylalanin **117** (Kapitel 4.2.3) ist dies auch hier an den getrennten <sup>1</sup>H-NMR-Signalen für die *tert*-Butyl-Methyl-Protonen der Carbamat-Gruppen im Bereich von 1.43 bis 1.45 ppm zu erkennen. Die Ursache für das Auftreten von zwei diastereomeren Formen des Rezeptors liegt in der gegensinnigen planaren Chiralität der aromatischen Cyclophan-Seitenkette des Aminosäure-Bausteins Cyclotribenzylalanin, deren Diastereomere zuvor nicht in präparativem Maßstab getrennt werden konnten und für die hier beschriebenen Umsetzungen als Isomergemisch eingesetzt wurden.

Versuche zur fraktionierenden Kristallisation oder Trennung der Diastereomere mittels einfacher präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel, RP-Kieselgel oder Aluminiumoxid oder durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie an achiralen stationären Phasen (Si-60 und RP-18) führten ebenso wie schon bei der Aminosäure **117** nicht zum Erfolg. Anders als dort gelang es jedoch schließlich, die Diastereomergemische beider *N*-Boc-geschützten Peptidrezeptoren, des Methylesters **120** und des Amids **119**, in analytischem Maßstab an der chiralen stationären Phase Chiralpak AD<sup>[234, 235]</sup> mit *n*-Hexan-Isopropanol-Gemischen als Eluenten vollständig zu trennen. Für den Rezeptormethylester **120** wurde mit einem Laufmittelgemisch aus *n*-Hexan/Isopropanol = 40/60 eine beachtliche Trennleistung erzielt. Für den Separationsfaktor  $\alpha$  ergab sich dabei ein Wert von 6.57, während für das Rezeptoramid

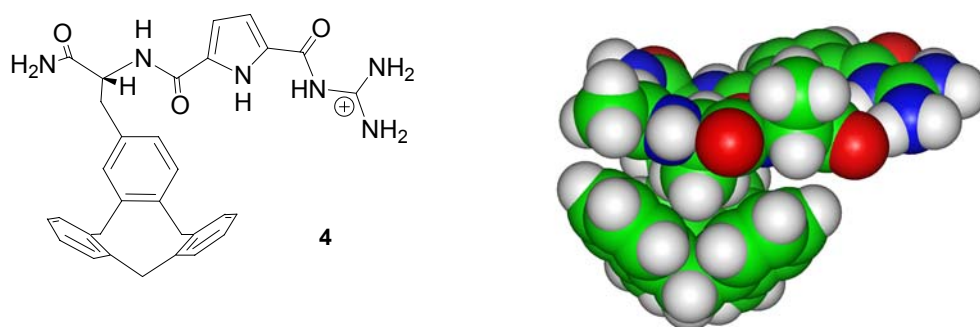
**119** mit *n*-Hexan/Isopropanol = 20/80 als mobiler Phase mit  $\alpha = 3.31$  ein ebenfalls sehr guter Separationsfaktor erreicht wurde. Offenbar wirken sich die im Vergleich zum diastereomeren *N*-Boc-geschützten Cyclotribenzylenalaninmethylester **117** zusätzlich vorhandenen Bindungsstellen in der Guanidiniocarbonylpyrrol-Einheit günstig auf die diastereotope Wechselwirkung der Peptidrezeptoren **119** und **120** mit dem chiralen Säulenmaterial aus und führen so zu einer enormen Steigerung der Trennleistung im Vergleich zur einfachen Aminosäure-Vorstufe. Unter Verwendung der zuvor beschriebenen Trennbedingungen erscheint nun auch die Isolierung der diastereomerenreinen Formen beider geschützten Rezeptoren **119** und **120** in präparativem Maßstab durchführbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in einer vielstufigen konvergenten Synthesesequenz mit einerseits den neuartigen monosubstituierten Cyclotribenzylenen **100** bzw. der noch unbekannten Aminosäure Cyclotribenzylenalanin **117** und andererseits dem *N*-Boc-geschützten Guanidiniocarbonylpyrrol-Baustein **20** als den entscheidenden Zwischenstufen die Synthese der *N*-Boc-geschützten Vorstufe **119** des *de novo* entworfenen Peptidrezeptors **4** gelungen ist. Die Ausbeuten für die einzelnen Syntheseschritte sind dabei durchweg gut. Die Charakterisierung aller Zwischenstufen und der Produkte erfolgte vollständig und bestätigte zweifelsfrei die Identität der jeweiligen Verbindungen. Zudem konnten geeignete Methoden für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie zur Trennung der entstehenden diastereomeren Formen der Rezeptoren **119** und **120** entwickelt werden. Die Evaluierung der Bindungseigenschaften des künstlichen Rezeptors gegenüber seinem Substratpeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.



## 5 Zusammenfassung

Entsprechend den in Kapitel 2 gestellten Zielsetzungen ist es im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelungen, einen mit Hilfe theoretischer Modellrechnungen *de novo* für das biologisch relevante Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin **5** entworfenen Peptidrezeptor **4** (bzw. dessen *N*-Boc-geschützte Vorstufe **119**) in einer vielstufigen konvergenten Synthesesequenz herzustellen und physikalisch-organisch zu untersuchen. Als natürliches Vorbild dienten diesem Vorhaben die Antibiotika der Vancomycin-Reihe, die ihre Wirkung auf Basis der molekularen Erkennung und Bindung des *C*-terminalen Tripeptidfragments *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin eines bakteriellen Peptidoglycans entfalten.<sup>[41-48]</sup> Nachfolgende Abbildung zeigt den als Zielmolekül identifizierten Rezeptor **4** sowie den theoretisch berechneten Rezeptor-Substrat-Komplex **4·5**.

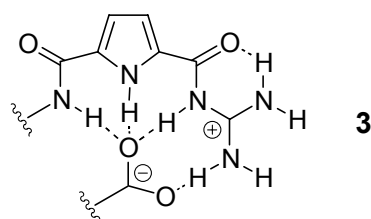


**Abb. 107:** Der Peptidrezeptor **4** als Strukturformel sowie der theoretisch berechnete Rezeptor-Substrat-Komplex **4·5** mit gebundenem *N*-Acetyl-*D*-Alanin-*D*-Alanin (**5**).

In dem Entwurf wurden geeignete, zum dipeptidischen Substrat komplementäre Bindungsstellen zur Ausbildung verschiedener schwacher Wechselwirkungen (Salzbrücken, Wasserstoffbrücken, hydrophobe Effekte) in einem Wirtmolekül kombiniert, um so eine ausreichend starke und selektive Bindungswechselwirkung zwischen chemischem Rezeptor und Peptid auch in hochpolarer wässriger Umgebung zu ermöglichen.

Zur Komplexierung der *C*-terminalen anionischen Alanincarboxylat-Funktion sollte dabei ein kationischer Guanidiniocarbonylpyrrol-Baustein dienen. Vorarbeiten von *Schmuck* zufolge stellen Guanidiniocarbonylpyrrole vom Typ **3** ein sehr effizientes Bindungsmotiv für anionische Carboxylate dar, da sie neben der elektrostatischen Ionenpaarbildung zusätzlich

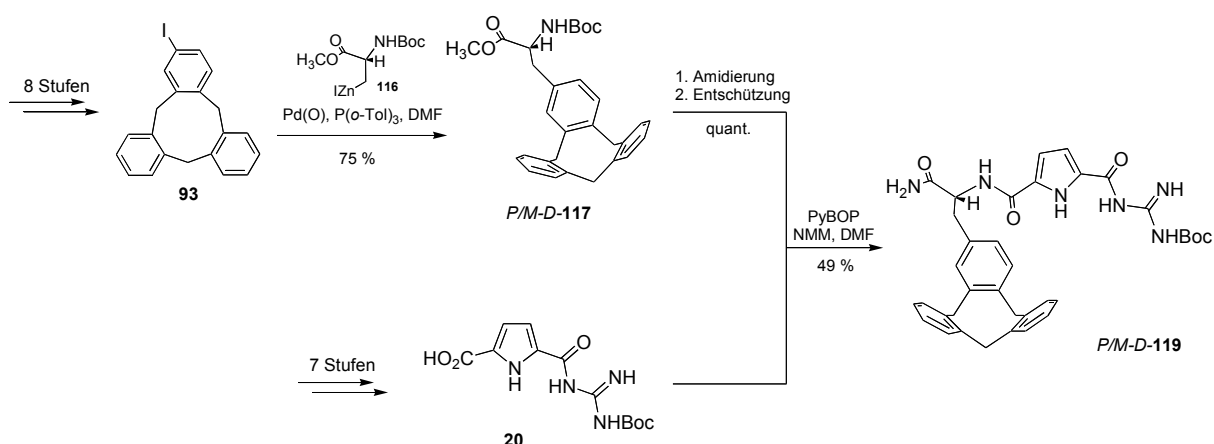
die Ausbildung mehrerer Wasserstoffbrückenbindungen zum Substrat ermöglichen und so selbst in hochpolarer wässriger Umgebung noch sehr stabile Assoziationen aufweisen (Abbildung 108).<sup>[60, 61]</sup> Über die Carboxy-Funktion in 5-Position bestand die Möglichkeit, diese Carboxylat-Bindungsstelle um zusätzliche Rezeptorbausteine zu erweitern.



**Abb. 108:** Guanidiniocarbonylpyrrole **3** von Schmuck als Bindungsmotiv für Carboxylate.

Die unpolaren Methyl-Seitenketten des peptidischen Gastmoleküls *D*-Alanin-*D*-Alanin **5** eignen sich zur Ausnutzung hydrophober Effekte für die Substratbindung. Diese begünstigen gerade in wässrigen Lösungsmitteln, in denen Ionenpaare oder *H*-Brücken nur eine begrenzte Stabilität aufweisen, die Komplexbildung.<sup>[3, 4]</sup> Geeignet erscheinen hierfür konkave hydrophobe Taschen am Rezeptor, die gerade groß genug sind, um die Methyl-Gruppe eines Alanins zu umschließen. Im vorliegenden Entwurf wurde eine solche Bindungstasche in Form einer neuartigen unnatürlichen Aminosäure, dem sogenannten Cyclotribenzylalanin (Ctb) **117**, in den Rezeptor eingebracht. Ihre Struktur leitet sich vom Phenylalanin ab und verfügt mit dem Cyclotribenzyl-Gerüst<sup>[29, 64]</sup> in der Seitenkette über die geforderte Bindungstasche. In der Seitenansicht des berechneten Rezeptor-Substrat-Komplexes (Abbildung 107) ist deutlich die gewünschte hydrophobe Wechselwirkung zwischen der Methyl-Gruppe des zweiten Substrat-Alanins und der komplementären Cyclotribenzyl-Einheit des Rezeptormoleküls zu erkennen.

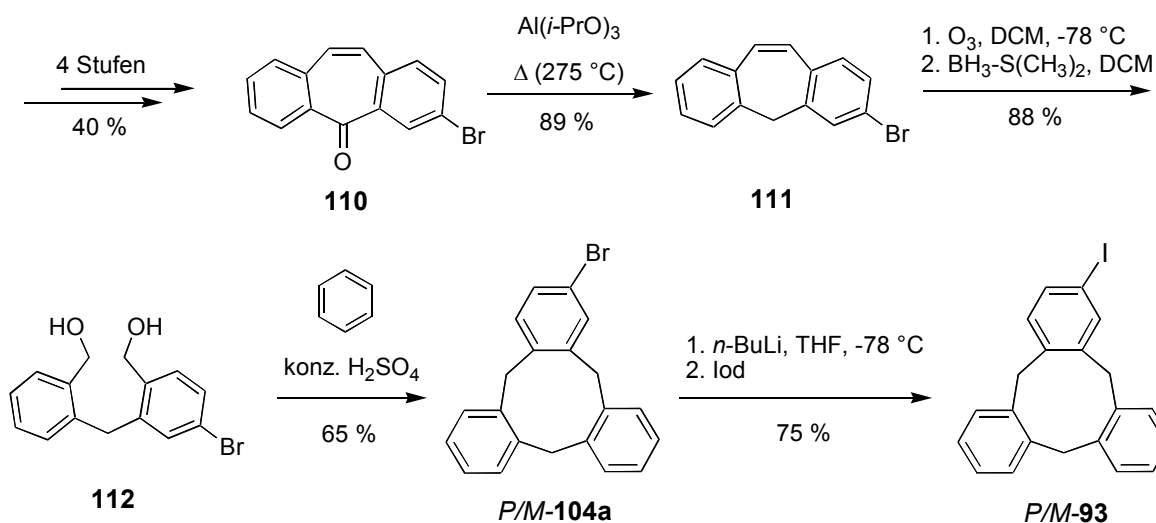
Das nachfolgend abgebildete Reaktionsschema zeigt die wichtigsten Synthesebausteine (Iodcyclotribenzyl **93**, Cyclotribenzylalanin **117** und die geschützte Carboxylat-Bindungsstelle **20**) sowie die entscheidenden Syntheseschritte zu deren Verknüpfung hin zum Zielmolekül, dem *N*-Boc-geschützten Rezeptormolekül **119**.



**Abb. 109:** Syntheschema zur Darstellung des *N*-Boc-geschützten künstlichen Rezeptors *P/M-D-119* sowie der unnatürlichen Aminosäure Cyclotribenzylenalanin *P/M-D-117*.

Für den Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptorbaustein bzw. seinen *N*-Boc-geschützten Vorläufer **20** existierten in der Gruppe von *Schmuck* gut ausgearbeitete Syntheseverfahren,<sup>[91]</sup> so dass diese Verbindung in ausreichenden Mengen zugänglich war.

Zur Herstellung der noch unbekannten künstlichen Aminosäure Cyclotribenzylenalanin **117** über eine Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfung im Sinne einer *Negishi*-Kupplung<sup>[204-207]</sup> wurde neben dem kommerziell erhältlichen Iodalanin-Baustein **95** ein Iodcyclotribenzylen **93** benötigt. Da in der chemischen Literatur keine geeigneten Verfahren zur Herstellung eines solchen Iodcyclotribenzylen oder monosubstituierter Cyclotribenzylene überhaupt beschrieben waren, wurde im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich eine achtsstufige Synthesesequenz hin zum gewünschten Iodaromaten **93** entwickelt (Abbildung 110). Dabei konnte lediglich bis zum Baustein **110** auf literaturbekannte Verfahren zurückgegriffen werden.<sup>[221, 224, 227]</sup>

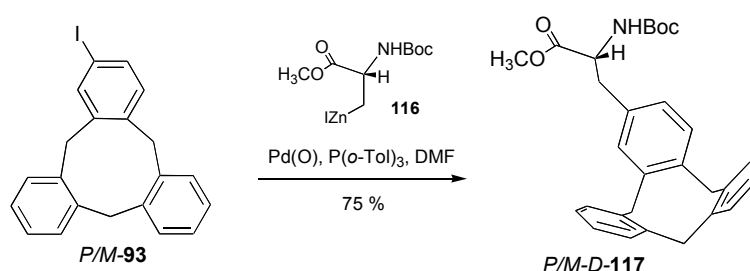


**Abb. 110:** Synthese des Iodcyclotribenzylen *P/M-93* ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten über eine insgesamt achtsstufige Synthesesequenz.

Neben dem Brom- und Iodcyclotribenzylen **104a** und **93** konnten noch drei weitere Vertreter dieser Verbindungsklasse (mit  $X = \text{CN}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CO}_2\text{H}$ ) hergestellt werden.

Untersuchungen zur Konformation dieser neuartigen monosubstituierten Cyclotribenzylene mit Hilfe von NMR- und Röntgenstrukturuntersuchungen zeigten, dass die vom Cyclotribenzylen (**7**) selbst bekannte und für das vorliegende Projekt wesentliche Kronen-Konformation des Cyclophan-Gerüsts<sup>[64, 65]</sup> durch die Substituenten nicht beeinflusst wird. Durch die Monosubstitution geht das symmetrische Cyclotribenzyl-Gerüst lediglich in eine planar-chirale Verbindung über. Für den Fall des Bromcyclotribenzylens *P/M*-**104a** ist es gelungen, in halbpräparativem Maßstab die bei der säurekatalysierten *Friedel-Crafts*-Cyclokondensation als Racemat anfallenden Enantiomere mittels analytischer Hochdruckflüssigkeitschromatographie zu trennen und CD-spektroskopisch zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit ist es also erstmals gelungen, in präparativem Maßstab eine Reihe monosubstituierter,  $C_1$ -symmetrischer [1.1.1]-*ortho*-Cyclophane herzustellen und vollständig physikalisch-organisch zu charakterisieren.

Ausgehend von dem Iodcyclotribenzylen **93** konnte im nächsten Schritt die neuartige Aminosäure Cyclotribenzylalanin **117** als ein zentrales Zielmolekül dieser Arbeit über eine *Negishi-Jackson-Kupplung*<sup>[204-207]</sup> in sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (Abbildung 111). Da bei dieser Reaktion Verbindung **93** als Racemat eingesetzt wurde, entstand die Aminosäure **117** als ein Gemisch ihrer *P/M-D*-Diastereomere.

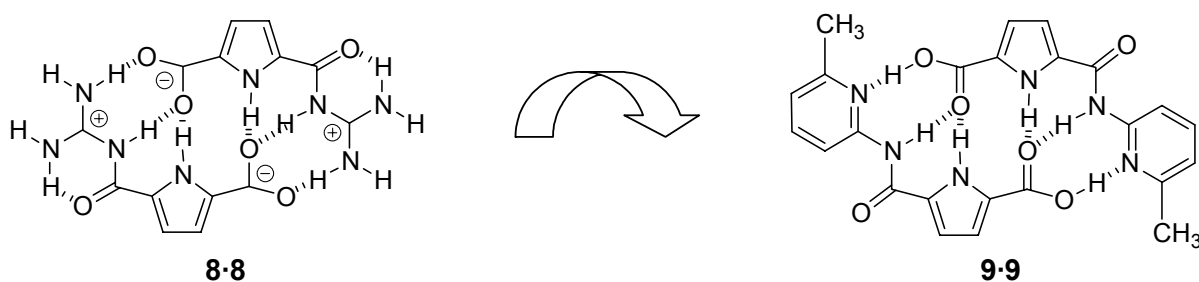


**Abb. 111:** Darstellung des Cyclotribenzylalanins *P/M-D*-**117** über eine *Negishi-Kupplung* nach Jackson.

Nach Amidierung des *N*-Boc-geschützten Cyclotribenzylalaninmethylesters **117** und Entschützung der Amino-Funktion wurden abschließend die Rezeptorbausteine über eine Peptid-Kupplung mit PyBOP<sup>[240]</sup> in guten Ausbeuten zum *N*-Boc-geschützten diastereomeren Peptidrezeptor *P/M-D*-**119** verknüpft (Abbildung 109).

Abschließend lässt sich feststellen, dass in einer vielstufigen konvergenten Synthesesequenz mit einerseits den neuartigen monosubstituierten Cyclotribenzylidenen bzw. der ebenfalls noch unbekannten Aminosäure Cyclotribenzylidenalanin und andererseits dem *N*-Boc-geschützten Guanidiniocarbonylpyrrol-Baustein als den entscheidenden Zwischenstufen die Synthese des *de novo* entworfenen Peptidrezeptors **4** (bzw. der *N*-Boc-geschützte Vorstufe **119**) sowie dessen umfassende physikalisch-organische Charakterisierung erfolgreich abgeschlossen werden konnten. Alle wesentlichen Syntheseschritte sind in Abbildung 109 zusammengefasst.

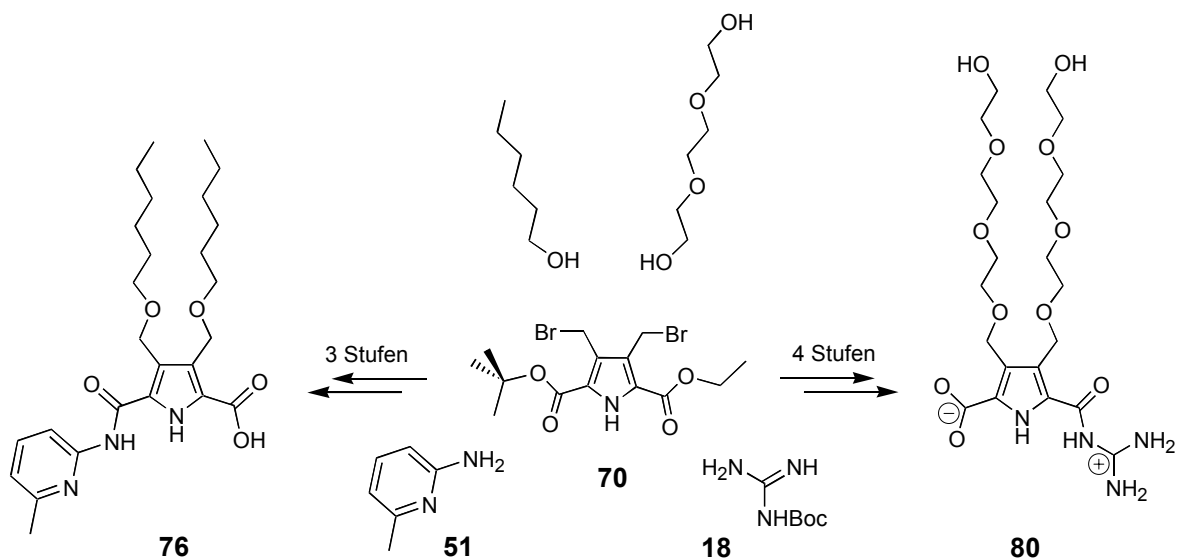
Neben diesem vordringlichen Projekt, der gezielten Entwicklung eines Peptidrezeptors für ein vorgegebenes biologisches Substrat, wurde in begleitenden Arbeiten eine systematische Untersuchung zur Bedeutung der elektrostatischen Wechselwirkung für die Komplexierung von Carboxylaten durch das kationische Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotiv von *Schmuck* vorgenommen.<sup>[61]</sup> Zu diesem Zweck wurde in Form einer Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **9·9** ein neutrales Analogon zu dem bereits bekannten ionischen Guanidinium-Carboxylat-Bindungsmodus **8·8**<sup>[67]</sup> entworfen, das zwar über eine vergleichbare Anordnung von Wasserstoffbrückendonator- und -akzeptorpositionen verfügt, aber auf Grund seiner Ladungsneutralität nicht mehr zur Ausbildung einer Salzbrücke befähigt ist (Abbildung 112). In diesem System ist somit bei analogem Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster die ionische Wechselwirkung gleichermaßen „ausgeschaltet“.



**Abb. 112:** Entwurf eines neutralen Analogons zum Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure-Zwitterion **8**: das Amidopyridinpyrrolcarbonsäure-Homodimer **9·9**.

Auf Grund der zu geringen Löslichkeit der beiden unsubstituierten Systeme in den für die NMR-Bindungsstudien vorgesehenen Lösungsmittelgemischen (Chloroform-Dimethylsulfoxid für **9**<sup>[175]</sup> bzw. Wasser-Dimethylsulfoxid für **8**<sup>[67]</sup>) wurden beide Bindungsmotive an den für die Selbstassoziation unerheblichen 3- und 4-Positionen des Pyrrol-Rings mit lipo-

philen bzw. hydrophilen Gruppen versehen. Die angestrebten Zielverbindungen **76** und **80** sind nachfolgend abgebildet und konnten in der vorliegenden Arbeit in mehrstufigen Syntheseverfahren aus den Vorläufermolekülen **70**, **51** und *n*-Hexanol bzw. **70**, **18** und Triethylenglykol hergestellt werden.



**Abb. 113:** Darstellung der beiden angestrebten löslichen Bindungsmotive **76** und **80** über mehrstufige Syntheseverfahren, ausgehend von einem tetrafunktionalisierten Pyrrol **70** als zentralem synthetischen Baustein.

Als neuartiger Pyrroldicarbonsäure-Baustein mit orthogonal geschützten Carboxy-Gruppen und funktionalisierbaren Ankergruppen in 3- und 4-Position wurde in der vorliegenden Arbeit der 3,4-Bisbromomethyl-substituierte gemischte Pyrroldicarbonsäurediester **70** über eine vierstufige Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 41 % hergestellt. Umsetzung entweder mit *n*-Hexanol bzw. Triethylenglykol, Anknüpfung der Amino-Bausteine **51** bzw. **18**, abschließende Entschützung und Freisetzung der verbliebenen Säure-Funktion führten jeweils in guten Ausbeuten zu den gewünschten und nunmehr ausreichend löslichen Bindungsmotiven **76** und **80**. ESI-MS-Experimente bestätigten für beide Systeme die gewünschte 1:1-Komplexstöchiometrie. Durch Vergleich der von **76** erhaltenen Röntgenkristallstruktur mit der bereits bekannten Festkörperstruktur des unsubstituierten Zwitterions **8**<sup>[196]</sup> konnte zusätzlich gezeigt werden, dass beide Systeme tatsächlich über ein annähernd identisches Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster verfügen.

NMR-Bindungsstudien zum Dimerisierungsprozess der lipophilen Amidopyridinpyrrolcarbonsäure **76** in reinem Chloroform zeigten, dass dieses Bindungsmotiv in unpolarer Lösung zur Ausbildung extrem stabiler Dimere mit Bindungskonstanten von über  $10^4 \text{ M}^{-1}$  in der Lage ist. Die Zugabe geringster Mengen Dimethylsulfoxid (1 bis 5 %) bewirkte hingegen einen dramatischen Abfall der Bindungskonstante um etwa zwei Größenordnungen. In reinem Dimethylsulfoxid konnten schließlich keine Anzeichen für eine Assoziation beobachtet werden. Die NMR-Untersuchungen am wasserlöslichen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat **80** zeigten hingegen, dass die Einführung der doppelten ionischen Wechselwirkung in das ansonsten identische Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster zu einem enormen Anstieg der Komplexstabilität führt und bei Messungen in wässriger Lösung mit nur 2.5 % Dimethylsulfoxid sogar immer noch stabile und definierte Homodimere mit Bindungskonstanten um  $170 \text{ M}^{-1}$  gefunden werden. Diese vergleichenden quantitativen Studien belegen eindrucksvoll die entscheidende Bedeutung der ionischen Wechselwirkung für die Stabilität der Komplexe zwischen kationischen Guanidiniocarbonylpyrrolen und anionischen Carboxylaten in hochpolarem wässrigen Milieu, während allein auf Wasserstoffbrückenbindungen basierende supramolekulare Systeme wie die Amidopyridinpyrrolcarbonsäure nur in unpolaren Lösungsmitteln stabile Assoziate auszubilden vermögen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in diesem zweiten Projekt schlüssig der entscheidende Einfluss elektrostatischer Wechselwirkungen auf die Komplexstabilität supramolekularer Aggregate in polarer wässriger Umgebung nachgewiesen und quantifiziert werden konnte. Dabei wurde durch Einführung der hydrophilen Triethylenglykol-Ketten in das zwitterionische Bindungsmotiv **8** ein wasserlösliches Derivat **80** hergestellt und in wässriger Lösung physikalisch-organisch untersucht. Dieses neuartige Bindungsmotiv **80** erwies sich dabei als eines der ersten organischen Systeme überhaupt, das auch noch in praktisch reinem Wasser allein auf Basis schwacher Wechselwirkungen zur Ausbildung definierter und stabiler supramolekularer Assoziate befähigt ist.

## 6 Ausblick

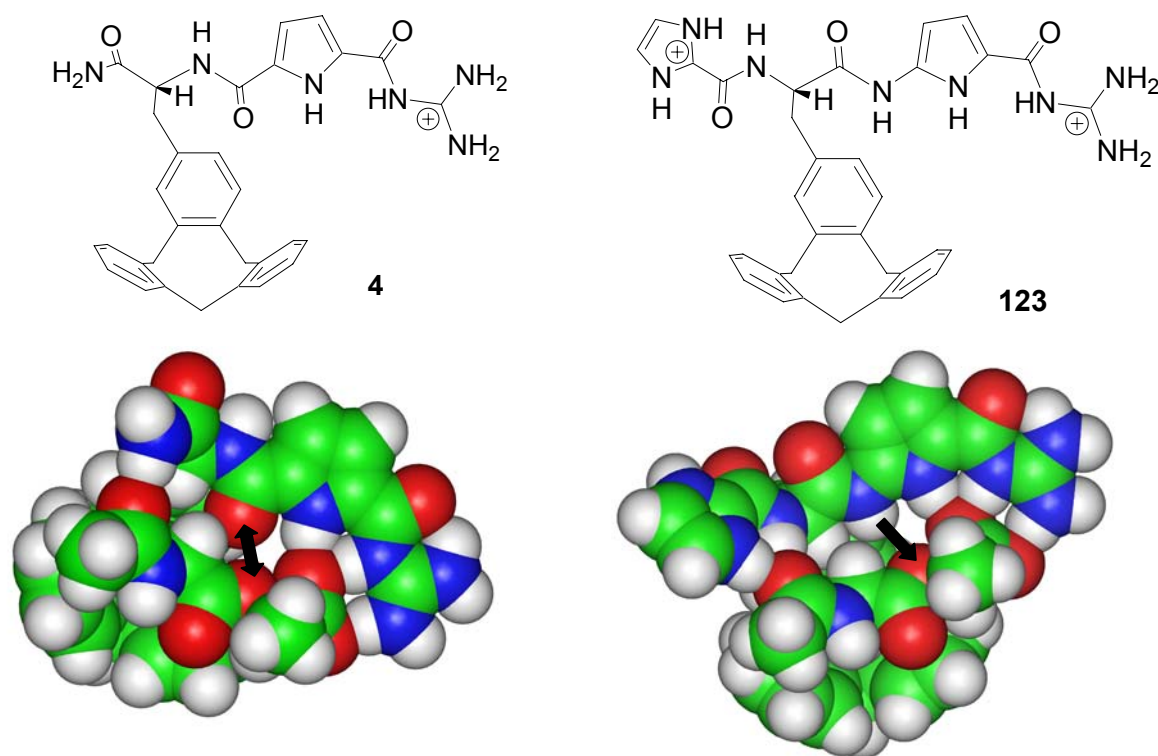
Nachdem es in der vorliegenden Arbeit gelungen ist, in Form des Cyclotribenzylalanins eine neuartige Aminosäure mit einer hydrophoben Bindungstasche für kleine unpolare Reste herzustellen und diese in einen *de novo* entworfenen Peptidrezeptor für das biologisch relevante Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin einzubauen, sollen im Anschluss die Bindungseigenschaften des Rezeptors gegenüber dem Zielsubstrat *D*-Alanin-*D*-Alanin sowie weiteren Dipeptiden mit Hilfe  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Titrationsexperimente<sup>[93, 94]</sup> untersucht werden. Als Sonden zur Quantifizierung der Komplexstabilität können hier die in die Guanidiniumcarbonylpyrrol-Carboxylat-Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Substrat eingebundenen *NH*-Protonen dienen. Auf Grund der Signallagen aller Rezeptor-Protonen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $> 2.5$  ppm) könnte aber auch die Hochfeldverschiebung der Alanin-Methyl-Protonen (unassoziert bei etwa 1.1 ppm) sowohl als Maß für die Komplexstabilität wie auch als Hinweis auf die vorliegende Rezeptor-Substrat-Komplexstruktur dienen. Die Richtigkeit des *de novo*-Rezeptorentwurfs vorausgesetzt, sollte die Methyl-Gruppe des *N*-terminalen Substrat-Alanins durch die hydrophobe Cyclotribenzyl-Bindungstasche umschlossen sein und folglich die Methyl-Protonen in den Anisotropie-Kegeln der Cyclophan-Aromaten einen starken CIS aufweisen. In Annäherung an physiologische Bedingungen sollen dabei Wasser-Dimethylsulfoxid-Mischungen als Lösungsmittel verwendet werden. Die Studien sollen sowohl zunächst mit dem Diastereomergemisch des Rezeptors als auch - nach präparativer Trennung der *N*-Boc-geschützten Vorstufen mittels der in dieser Arbeit entwickelten HPLC-Methoden an chiraler stationärer Phase - mit den reinen Stereoisomeren erfolgen. Aufschlussreich wäre hier insbesondere der Vergleich des Bindungsverhaltens des synthetischen Rezeptormoleküls mit dem des natürlichen Vorbilds Vancomycin.

Weist der Peptidrezeptor dann sowohl eine ausreichende Bindungsstärke in wässrigem Milieu als auch eine ausreichende Selektivität für sein Zielsubstrat auf, so können er und die Prinzipien seines Entwurfs als Ausgangspunkt für die Herstellung weiterer Rezeptormoleküle für kleine Peptide herangezogen werden. Von großem Interesse wäre hier zunächst ein synthetischer Rezeptor für das Depsipeptid *D*-Alanin-*D*-Lactat, das sich bei gegenüber Vancomycin resistenten Bakterienstämmen an Stelle der *D*-Alanin-*D*-Alanin-Sequenz in dem für den Zellwandaufbau benötigten Glycopeptid-Baustein findet. Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass im Komplex zwischen Vancomycin und *D*-Alanin-*D*-Lactat lediglich eine



attraktive Wasserstoffbrücke zwischen einem amidischen Carbonyl-*O*-Atom des Antibiotikums und der peptidischen Amid-*NH*-Einheit im *D*-Alanin-*D*-Alanin durch eine abstoßende Wechselwirkung zwischen dieser Carbonyl-Gruppe und dem Ester-*O*-Atom der Milchsäure ersetzt ist. Diese minimale strukturelle Variation im Zielsubstrat reicht bereits aus, um die Erkennung des bakteriellen Glycopeptids durch Vancomycin entscheidend zu schwächen und so dessen antibiotische Wirkung aufzuheben.<sup>[42, 49, 50]</sup>

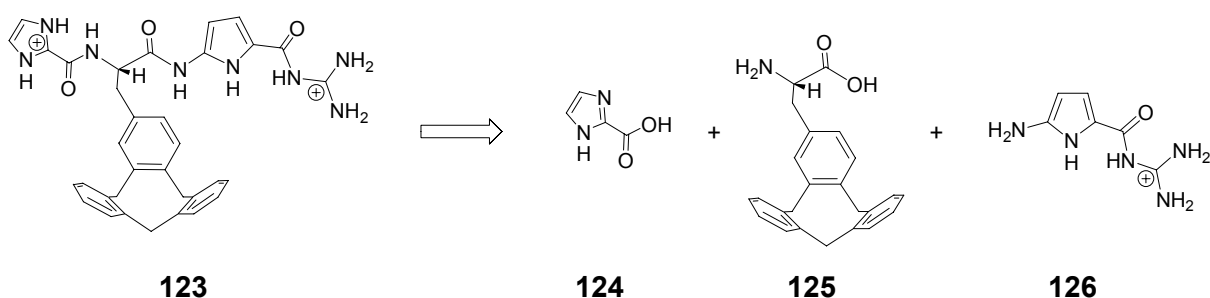
Der Entwurf eines neuen synthetischen Rezeptors für *D*-Alanin-*D*-Lactat eröffnet die Möglichkeit, diese Veränderung im Substrat gezielt zu berücksichtigen. Modellrechnungen haben hier zu einem Rezeptormolekül **123** geführt, das sich von dem ursprünglichen Rezeptor **4** im Wesentlichen durch die Taktizität der Amid-Bindungen unterscheidet. Auf diese Weise könnte eine repulsive Wechselwirkung zwischen einem Carbonyl-*O*-Atom des Rezeptors und dem Ester-*O*-Atom des Substrats durch eine mindestens neutrale oder sogar attraktive Wechselwirkung in Form einer *H*-Brücke ersetzt werden. Als Endgruppe findet sich im Neuentwurf zudem eine protonierte Imidazoliumcarbonyl-Gruppe, die durch Wechselwirkung mit der *N*-terminalen Amid-Gruppe des Substrats zusätzliche Bindungsenergie liefern soll. Diese strukturellen Einzelheiten sind in nachfolgenden Abbildungen der berechneten Rezeptor-Substrat-Komplexe mit *D*-Alanin-*D*-Lactat zu erkennen (Abbildung 114).



**Abb. 114:** Strukturformeln des bereits synthetisierten Peptidrezeptors **4** sowie des neu entworfenen Rezeptors **126** (oben); Aufsicht auf die berechneten Komplexe des ursprünglichen (**4**, unten links) und des neu entworfenen Rezeptormoleküls (**123**, unten rechts) mit gebundenem *N*-Acetyl-*D*-Alanin-*D*-Lactat.

Die Pfeile in Abbildung 114 verdeutlichen die repulsive (Doppelpfeil links) bzw. die attraktive Wechselwirkungen (Pfeil rechts) der beiden Rezeptoren mit dem Ester-*O*-Atom des Substrats.

Wesentlicher Baustein des Rezeptors **123** ist neben der in dieser Arbeit entwickelten Aminosäure Cyclotribenzylalanin (**125**) und der schon literaturbekannten Imidazolcarbonsäure (**124**)<sup>[91, 241]</sup> das kationische Carboxylat-Bindungsmotiv **126** für den anionischen *C*-Terminus des Peptids. Anders als die bisher bekannten Guanidinocarbonylpyrrole von *Schmuck* trägt dieses im vorliegenden Entwurf statt der Carboxy-Funktion eine Amino-Funktion in 5-Position des Pyrrol-Rings. An diese würde *C*-terminal das Cyclotribenzylalanin angeknüpft, dessen *N*-Terminus dann mit der Imidazolcarbonsäure amidiert werden könnte. Der Rezeptor ist nachfolgend noch einmal als Strukturformel samt retrosynthetischer Zerlegung dargestellt (Abbildung 115).

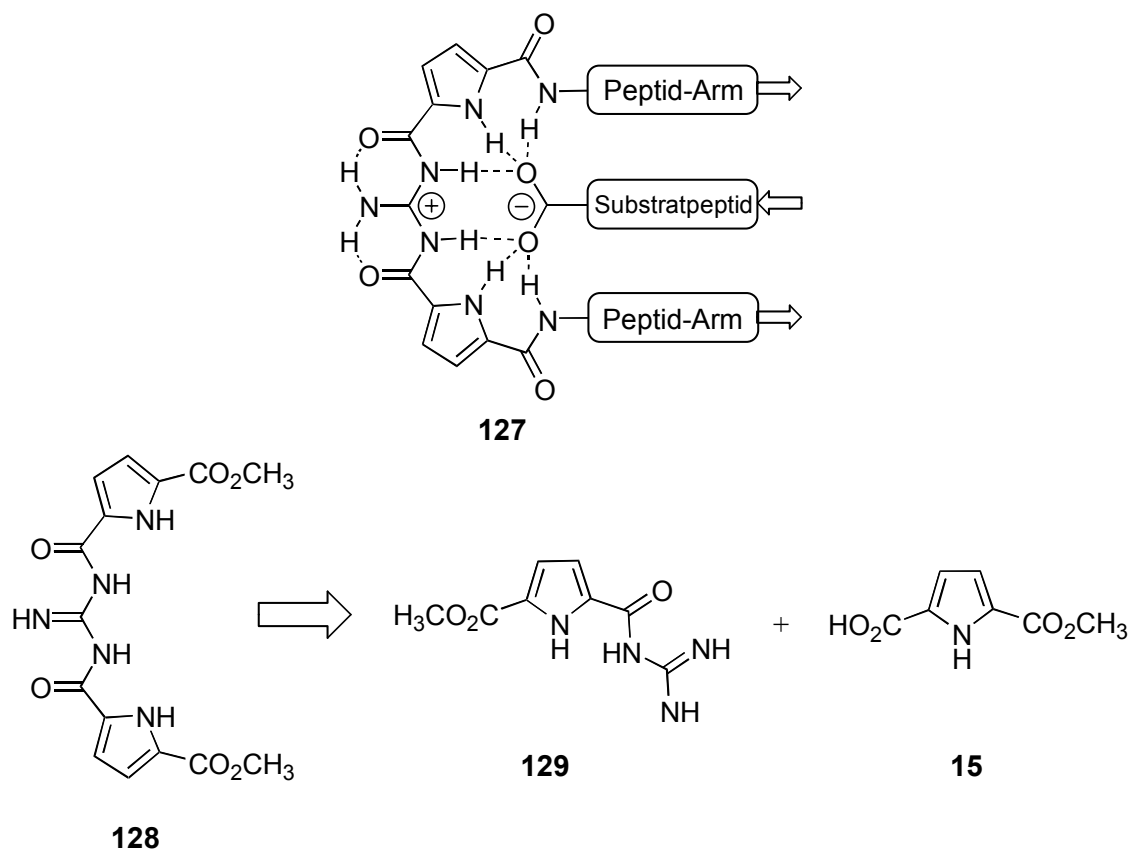


**Abb. 115:** Neu entworfener Rezeptor **123** sowie dessen synthetische Bausteine **124**, **125** und **126**.

Die Synthese des hier benötigten neuartigen Guanidiniocarbonylpyrrols **126** mit Amino-Funktion in 5-Position sollte dabei ausgehend von der bekannten Guanidiniocarbonylpyrrol-carbonsäure **8**<sup>[60, 61]</sup> bzw. **20**<sup>[91]</sup> oder deren synthetischen Vorläufern durch geeignete Abbaureaktionen der Carboxy-Funktion nach Curtius oder Hofmann gelingen. Für die Herstellung des Rezeptors **123** müssten dann lediglich die vorhandenen Bausteine durch Amid-Kupplungen miteinander verknüpft werden.

In Anlehnung an die Konzepte beispielsweise von *Kelly*<sup>[155]</sup> und *Kilburn*<sup>[158]</sup> (siehe hierzu auch Kapitel 3.3), in deren Peptidrezeptoren zwei durch eine Kopfgruppe miteinander verbundene Oligopeptidstränge in Wechselwirkung mit dem Substratpeptid treten und – einer Pinzette (engl.: *Tweezer*) gleich – den Bindungspartner von zwei Seiten her umschließen, erschiene eine Erweiterung des bisher „eindimensionalen“ Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotivs von *Schmuck*<sup>[60, 61]</sup> vielversprechend. Die Einführung eines zweiten „Bindungsarms“ könnte sich im speziellen Fall der Guanidiniocarbonylpyrrole nicht nur günstig auf die Gesamtbindungsstärke auswirken, sondern insbesondere mit Blick auf die C-terminale Aminosäure des Substrats die Selektivität der Wechselwirkung entscheidend verbessern. Dies wird bei der Betrachtung verschiedener theoretisch berechneter Rezeptor-Substrat-Komplexstrukturen auf Basis des eindimensionalen Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotivs deutlich, in denen der Rezeptor erst für die Seitenkette der zweiten Substrat-Aminosäure eine eigene Seitenkette als Bindungsstelle präsentiert. Der Rest der ersten, C-terminalen Aminosäure hingegen ragt ohne weitere Wechselwirkung aus der Ebene des Guanidiniumcarbonylpyrrol-Carboxylat-Komplexes in die Solvensumgebung, so dass bezüglich dieser Position - zumindest als Ergebnis der theoretischen Überlegungen - keine Selektivität zu erwarten ist. Ein Beispiel für eine solche berechnete Rezeptor-Substrat-Assoziation ohne Wechselwirkung an der ersten Substrat-Seitenkette liefert der als Ausgangspunkt für diese Arbeit modellierte Komplex zwischen dem *de novo* entworfenen Peptidrezeptor **4** und dessen Zielsubstrat *D*-Alanin-*D*-Alanin **5** (Kapitel 2, Abbildung 8). Man erkennt dort deutlich, dass für die Methyl-Gruppe des C-terminalen Alanins noch keine komplementäre Bindungsstelle im Rezeptor vorgesehen ist.

Computersimulationen der eindimensionalen Peptidrezeptoren auf Basis der einfachen Guanidiniocarbonylpyrrole zeigten, dass die Guanidin-Kopfgruppe einen geeigneten Anknüpfungspunkt für einen zweiten Bindungsarm darstellt. Mit Hilfe von Modellrechnungen konnte durch Verknüpfung des bekannten Guanidiniumcarbonylpyrrol-Bindungsmotivs mit einer Vielzahl verschiedener Brückenbausteine und Oligopeptidstränge eine geeignete Zielstruktur für eine *Tweezer*-Kopfgruppe auf Basis der Guanidiniocarbonylpyrrole entworfen werden. Im Folgenden sind ein Rezeptor-Substrat-Schema zur Verdeutlichung der pinzettenartigen Struktur sowie das daraus abgeleitete Zielmolekül **128** abgebildet.

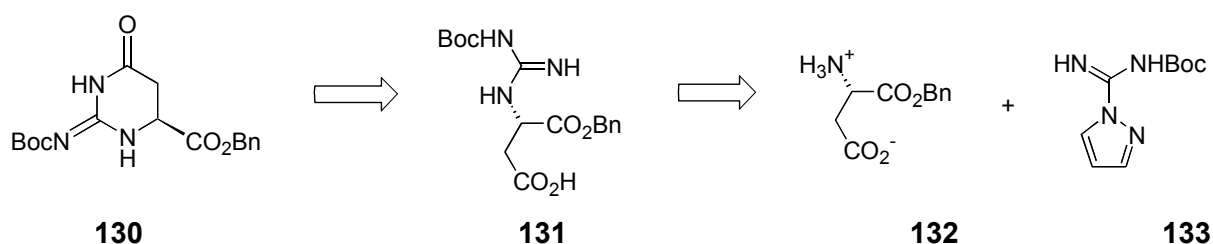


**Abb. 116:** Rezeptor-Substrat-Schema zur Verdeutlichung der pinzettenartigen Struktur sowie das daraus abgeleitete Zielmolekül **128** und dessen retrosynthetische Zerlegung.

Retrosynthetisch lässt sich dieser bisacylierte Guanidin-Baustein **128** wie gezeigt in den Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäureester **129** und den gemischten Pyrroldicarbonsäure-Baustein **15** zerlegen. Beide Verbindungen werden in der Gruppe von *Schmuck* in großen Mengen hergestellt<sup>[61, 86-89]</sup> und stehen somit zur Verfügung. Erste Versuche mit PyBOP und *N*-Methylmorpholin in *N,N*-Dimethylformamid<sup>[90]</sup> als Kupplungsreagenz für die Acylierung des Acylguanidins verliefen erfolgreich und lieferten das Zielmolekül **128** in einer Ausbeute von 40 %. Mit diesem Guanidiniobiscarbonylpyrrol-Bindungsmotiv steht ein neuartiger Baustein zur Verfügung, der an beiden Carboxy-Funktionen mit Oligopeptidsträngen verknüpft und in weiteren Arbeiten auf seine Eignung als Kopfgruppe von *Tweezer*-Rezeptoren für Oligopeptide untersucht werden kann.

Ebenfalls von Interesse wäre eine chirale Acylguanidin-Kopfgruppe für Peptidrezeptoren, um bereits bei der ionischen Wechselwirkung der Guanidinium-Einheit mit stereoisomeren Substrat-Carboxylaten eine stereochemische Diskriminierung und somit eine erhöhte Substratselektivität zu erreichen. Da es sich bei der Acylguanidin-Gruppe um ein planares und

achirales Element handelt, ist die nächstmögliche Position für chirale Information die Ankergruppe zwischen Guanidin und den weiteren Rezeptorbausteinen. Zudem erscheint es günstig, für die Guanidin-Einheit eine cyclische Struktur zu wählen, die deren konformative Freiheitsgrade begrenzt und somit eine günstige Präorganisation für den Erkennungsprozess erwarten lässt. Als eine geeignete Zielstruktur wurde die nachfolgend abgebildete neuartige Iminopyrimidoncarbonsäure **130** identifiziert, die sowohl strukturell als auch wegen ihrer vermutlich leichten Zugänglichkeit vielversprechend erscheint (Abbildung 117).



**Abb. 117:** Möglicher Syntheseweg zu einem neuartigen chiralen Acylguanidin-Cyclus **130**.

Als Edukte bieten sich hier der kommerziell erhältliche Asparaginsäure- $\alpha$ -benzylester (**132**) sowie das ebenfalls käufliche Guanidinylierungsreagenz **133** an. Nach Einführung der Boc-geschützten Guanidin-Einheit an der freien Amino-Funktion des Asparaginsäure-Bausteins **132** könnte die Zwischenstufe **131** im nächsten Schritt mit gängigen Kupplungsmethoden unter Entstehung des Zielmoleküls **130** intramolekular acyliert werden. Die vorhandenen Schutzgruppen wären orthogonal zueinander und könnten unabhängig voneinander abgespalten und die freigesetzten Funktionalitäten weiteren Umsetzungen zugeführt werden.

Ausgehend von dem im Rahmen dieser Arbeit konzipierten und synthetisierten Peptidrezeptor **4** und im Anschluss an die Untersuchung dessen Bindungseigenschaften gegenüber dem Dipeptid *D*-Alanin-*D*-Alanin eröffnen sich also vielfältige Möglichkeiten zur Variation und Erweiterung der Rezeptorstruktur. Dabei könnte, wie oben geschildert, durch einfache chemische Transformationen an bereits vorhandenen Rezeptorbausteinen das Substratspektrum auf das medizinisch ebenfalls bedeutsame Depsipetid *D*-Alanin-*D*-Lactat erweitert werden. Der Einsatz chiraler Guanidinium-Kopfgruppen der oben beschriebenen Art zur Bindung C-terminaler Peptidcarboxylate könnte schließlich zu einer neuen Generation von Rezeptoren führen, die eine verbesserte Stereoselektivität beim Erkennungsprozess mit ihren Substraten aufweisen sollten.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

#### Lösungsmittel und Chemikalien

Alle Lösungsmittel wurden vor Verwendung über geeigneten Trockenmittel destilliert.<sup>[242]</sup> So wurden Dichlormethan, *N,N*-Dimethylformamid, Acetonitril, Benzol, Toluol und alle Amine über Calciumhydrid, Hexan, Chloroform sowie Ethylacetat über Phosphorpentoxid, Diethylether über Lithiumaluminiumhydrid und Tetrahydrofuran über Natrium getrocknet. Methanol wurde mittels Magnesium, Ethanol mit Natrium und Phthalsäurediethylester getrocknet. Absolutierte Lösungsmittel wurden entweder kurz vor Gebrauch unter Argon destilliert oder aber absolutiert in *Schlenck*-Kolben unter Argon gelagert. Käufliche Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

#### Synthesevorrichtungen und Apparate

##### **Inertgas**

Bei Reaktionen unter inerten Bedingungen fand technisches Argon (4.6 oder 4.8) der Firma *Linde* (99.996 % bzw. 99.998 %) Verwendung, welches mit Blaugel und Phosphorpentoxid getrocknet und mit einem BTS-Katalysator der Firma *BASF* von Sauerstoff befreit wurde.

##### **Hochdruckautoklav**

Gerät: *Roth* Autoklav (100 mL) mit Glaseinsatz, Berstscheibe mit 100 bar, *Haenni* Druckanzeige: 0-150 bar, Einteilung: 5 bar)

## Vakuumpumpen

Geräte: *Vacubrand* Membranpumpen (verschiedene Typen und Ausführungen)  
*Leybold* Ölpumpen (verschiedene Typen und Ausführungen)  
*Leybold* Glasöldiffusionspumpe (unbestimmten Typs) für Hochvakuum

## 7.2 Analytische Methoden

### Dünnschichtchromatographie (DC)

Materialien: *Macherey-Nagel* POLYGRAM SIL G/UV<sub>254</sub> (40 × 80 mm Folien, 0.25 mm Schichtdicke)  
*Macherey-Nagel* POLYGRAM ALOX N/UV<sub>254</sub> (40 × 80 mm Folien, 0.2 mm Schichtdicke)

Laufmittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben. Die Detektion erfolgte entweder mittels UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm, Fluoreszenzlöschung), durch Anfärben mit einer Molybdophosphorsäure-Lösung in Ethanol, mit einer sauren Ninhydrin-Lösung in Butanol, mit wässrigem Kaliumpermanganat oder durch Anfärben in einer Iodkammer.<sup>[242]</sup> Auf Abweichungen oder Besonderheiten wird jeweils im Einzelnen hingewiesen.

### Säulenchromatographie

Materialien: *Macherey-Nagel* MN Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm)  
*Fluka* Aluminiumoxid Typ 507 C neutral (0.05-0.15 mm)  
*Fluka* Kieselgel 100 C<sub>18</sub>-Umkehrphase (0.015-0.035 mm)

Es wurden je nach Substanzmenge und Trennproblem Säulen unterschiedlicher Durchmesser und Längen verwendet, die mit Aufschlämmungen der jeweiligen stationären Phase gepackt und dann mit weiterem Laufmittel konditioniert wurden. Die Fließgeschwindigkeit des Laufmittels wurde durch externen Druck beschleunigt (*Flash-Chromatographie*).<sup>[243]</sup>

### Analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Gerät: *Merck-Hitachi* L-6200A Intelligent Pump mit L-4500 Dioden-Array-Detektor und LC-Organizer

Säulen: *Daicel* Chiralpak AD (4.6 mm × 250 mm)

Als Laufmittel wurden im Ultraschallbad entgaste handelsübliche Lösungsmittel in HPLC-Qualität eingesetzt.

### Gaschromatographie mit Massendetektion (GC-MS)

Gerät: *Hewlett Packard* GC HP 6890 Series mit MSD 5973 (Trägergas: Helium 5.0) mit HP 6890 Series Injector

Säule: *Hewlett Packard* HP-5MS (30 m × 0.25 mm × 0.25 µm Filmdicke)

Methoden: *Standard*: 100°C (5 min); 20°C/min bis 200°C; 200 °C (15 min); 20°C/min bis 280°C; 280 °C (10 min); Injektor 250°C.

### Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Geräte: *Bruker* AC 300 (<sup>1</sup>H: 300.13 MHz, <sup>13</sup>C: 75.43 MHz)

*Bruker* DPX 300 (<sup>1</sup>H: 300.13 MHz, <sup>13</sup>C: 75.43 MHz)

*Bruker* DRX 500 (<sup>1</sup>H: 500.13 MHz, <sup>13</sup>C: 125.72 MHz)

Die Aufnahme der Spektren erfolgte, wenn nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind unter Angabe des verwendeten Lösungsmittels in parts per million (ppm), die Kopplungen in Hertz (Hz) angegeben. Zur Beschreibung der Feinstruktur von Signalen gilt: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = verbreitertes, strukturloses Signal. Die <sup>13</sup>C-Kernresonanzspektren wurden unter Breitbandentkopplung aufgenommen. Die Spektren wurden in *erster*



*Ordnung* interpretiert, die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und der  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte, soweit dies ohne zusätzliche Experimente möglich war, mittels der gängigen Literatur.<sup>[244-246]</sup>

### Infrarotspektroskopie (IR)

Geräte:        *Perkin-Elmer* 1600 Series FT-IR  
                 *Perkin-Elmer* Paragon 1000 FT-IR

Messungen, die unter Verwendung der sogenannten ATR-Technik (*Attenuated Total Reflectance*) durchgeführt wurden, sind mit dem Zusatz „ATR“ versehen; in allen übrigen Fällen ist in Klammern das Preßling-Material angegeben.

Die Lagen der Banden sind in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben, ihre Intensitäten werden mit s = sehr intensiv, m = mittelintensiv, w = wenig intensiv, br = breit beschrieben.<sup>[246, 247]</sup>

### Massenspektrometrie (MS)

Geräte:        Elektronenstoßionisation (EI):        *Finnigan MAT* Incos 500  
                 Elektrosprayionisation (ESI):        *Finnigan MAT* 900 S

Die Zuordnung von Fragment-Ionen wurde an Hand der gängigen Literatur vorgenommen.<sup>[246, 248]</sup>

### Röntgenstrukturanalyse (X-Ray)

Geräte:        *Nonius* KappaCCD (Vierkreisdiffraktometer) mit *Denzo* (*Nonius*) als Mess- und Auswertungsprogramm-Paket

Die Berechnung der Strukturen erfolgte mit SHELXS-97, die Verfeinerung mit SHELXL97 (Prof. G. M. Sheldrick, Göttingen). Sämtliche Messdaten der in dieser Arbeit aufgeführten Röntgenstrukturen sind bei Dr. J. Lex, Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln, Greinstrasse 4, D-50939 Köln, hinterlegt.

### **Elementaranalyse (EA)**

Gerät: *Elementar Analysensysteme GmbH* Vario EL

Ergebnisse aus den Untersuchungen der fraktionierten oder mehrfach umkristallisierten, trockenen Proben (Hochvakuum) auf ihren prozentualen Gehalt an Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff sind hier den theoretisch errechneten Anteilen gegenübergestellt.

### **CD-Spektroskopie (CD)**

Gerät: *Jasco* J-810 Spektropolarimeter

Für die Messungen wurden Suprasil-Küvetten von *Hellma* und *Jasco* verwendet. Lösungsmittel sowie Schichtdicken sind an entsprechender Stelle angegeben. In den graphischen Darstellungen ist der Circular dichroismus  $\Delta\epsilon$  (in Milligrad) gegen die Wellenlänge  $\lambda$  (in nm) aufgetragen.

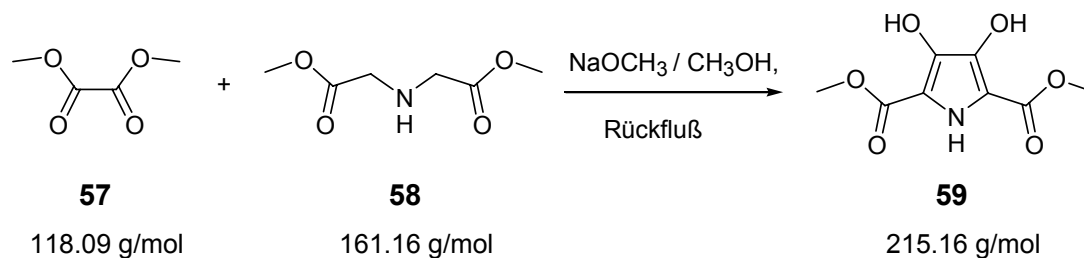
### **Schmelzpunktbestimmung (Smp.)**

Gerät: *Büchi* Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte in offenen Glaskapillaren. Die Temperaturen sind nicht korrigiert.

### 7.3 Synthese der Guanidiniumcarbonylpyrrole und verwandter Systeme

#### 3,4-Dihydroxy-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuredimethylester<sup>[176]</sup>



Oxalsäuredimethylester (**57**, 7.33 g, 62.05 mmol) und Iminodiessigsäuredimethylester (**58**, 10.0 g, 62.05 mmol) wurden in einer Portion zu einer Lösung aus Natrium (4.28 g, 186.15 mmol) in abs. Methanol (50 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Kurz nach der Zugabe der Reaktanden färbte sich die Reaktionsmischung tiefbraun. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C langsam mit Eisessig bis pH = 5 angesäuert. Anschließend wurde die Mischung auf Eiswasser (100 mL) gegeben. Der ausfallende braune Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt Verbindung **59** als einen hellbraunen kristallinen Feststoff (7.93 g, 36.86 mmol, 59 %).

**Smp.:** 216-217 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.73 (s, 6H, Ester-CH<sub>3</sub>), 8.48 (s, 2H, Pyrrol-OH), 10.69 (s, 1H, Pyrrol-NH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 51.2 (Ester-CH<sub>3</sub>), 109.9, 137.5 (Pyrrol-C), 160.8 (CO<sub>2</sub>Methyl)

**MS (EI):** *m/z* = 215 [M]<sup>+</sup> (20), 183 [M-Methyl-OH]<sup>+</sup> (55), 151 [M-2×Methyl-2×OH]<sup>+</sup> (100), 69 (20)



**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.25 (t, 3H,  $^3J$  = 7.0 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 1.82 (s, 3H, Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 4.16 (q, 2H,  $^3J$  = 7.0 Hz, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 10.96 (s, 1H, Pyrrol-NH)

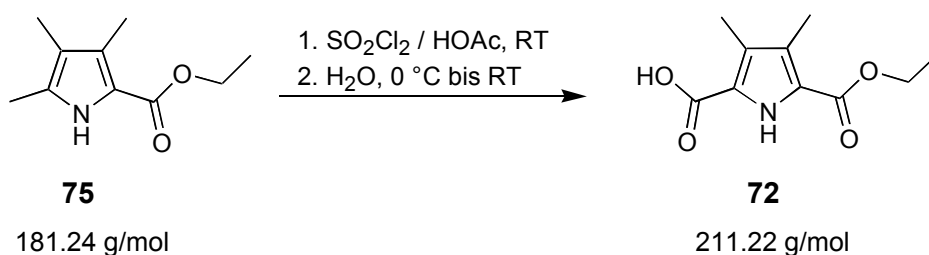
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.8, 10.8, 11.1 (Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 14.7 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 58.8 (Ethylester-CH<sub>2</sub>), 115.8, 115.9, 126.2, 130.3 (Ar-C), 161.0 (CO<sub>2</sub>Ethyl)

**MS (EI):**  $m/z$  = 181 [M]<sup>+</sup> (100), 166 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (5), 152 [M-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (15), 135 [M-O-Ethyl]<sup>+</sup> (70), 120 (5), 106 (35), 92 (10), 79 (20)

**HR-MS (EI):** 181.110 (berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 181.1103)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3297 (s), 2924 (w), 1680 (s), 1665 (s), 1503 (m), 1478 (m), 1443 (m), 1376 (m), 1281 (s), 1225 (m), 1177 (m), 1123 (m), 1113 (m), 1026 (m), 774 (m) cm<sup>-1</sup>

### 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylester [WOW 80.4]<sup>[183-186]</sup>



Zu einer Lösung des 3,4,5-Trimethyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesters (**75**, 10.64 g, 58.71 mmol) in Eisessig (60 mL) wurde über einen Zeitraum von 2 h unter einer Argon-Atmosphäre eine Lösung aus Sulfurylchlorid (14.15 mL, 176.12 mmol) in Eisessig (12 mL) zugetropft. Die Reaktionstemperatur wurde dabei durch ein Wasserbad zwischen 15 und 20 °C gehalten. Anschließend wurde für weitere 3 h bei RT gerührt, dann mit Wasser (35 mL)

unter Eisbadkühlung vorsichtig hydrolysiert und für 30 min bei RT gerührt. Zur Fällung des Rohproduktes wurde Eiswasser (60 mL) zugegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser ( $3 \times 100$  mL) gewaschen. Zur Reinigung wurde das getrocknete bräunliche Rohprodukt (10.37 g, 49.10 mmol, 84 %) in einer eiskalten Lösung von Natriumhydroxid (2.16 g, 54.01 mmol) in Wasser (1 L) suspendiert und dann zügig mit Dichlormethan ( $6 \times 500$  mL) extrahiert. Ansäuern der wässrigen Phase mit konz. Salzsäure bis pH = 2 unter Eisbadkühlung, Abfiltrieren des farblosen Niederschlags und Nachwaschen mit Wasser ( $3 \times 200$  mL) lieferte Verbindung **72** (9.33 g, 44.17 mmol, 75 %) als farbloses kristallines Pulver.

**R<sub>f</sub>:** 0.64 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol = 15/1 + 1 mL Eisessig pro 100 mL)

**Smp.:** 245 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.28 (t, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 6H, 2 Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 4.21 (q, 2H,  $^3J$  = 7.1 Hz, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 11.36 (s, 1H, Pyrrol-NH), 12.74 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H)

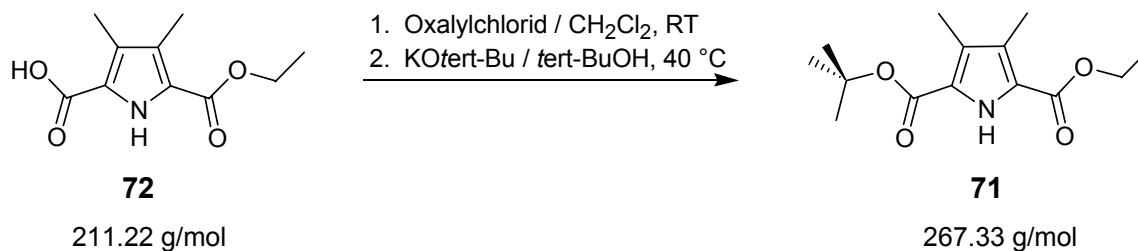
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.0, 10.1 (Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 14.4 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 60.0 (Ethylester-CH<sub>2</sub>), 121.5, 122.7, 125.7, 126.1 (Ar-C), 160.7, 162.2 (CO<sub>2</sub>Ethyl, CO<sub>2</sub>H)

**MS (EI):**  $m/z$  = 211 [M]<sup>+</sup> (100), 182 [M-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (45), 164 (75), 148 (30), 137 (30), 119 (20), 65 (10)

**HR-MS (EI):** 211.084 (berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: 211.0844)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3311 (s), 3304 (s), 3298 (s), 2987 (w), 1701 (s), 1697 (s), 1694 (s), 1665 (s), 1657 (s), 1651 (s), 1475 (m), 1291 (s), 1283 (s), 1277 (s), 1275 (s), 1273 (s), 1243 (m), 1210 (m), 1152 (s), 1019 (m), 786 (w) cm<sup>-1</sup>

### 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5-ethylester [WOW 81.15]



Zu einer Suspension des 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylesters (**72**, 4.76 g, 22.54 mmol) und wenigen Tropfen trockenem Dimethylformamid in trockenem Dichlormethan (40 mL) wurde langsam eine Lösung von Oxalylchlorid (5.72 mL, 67.61 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 mL) zugetropft und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Die entstehende tiefrote Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und das zurückbleibende beigefarbende Pulver in trockenem *tert*-Butanol (75 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40 °C erwärmt und portionsweise mit Kalium-*tert*-butylat (4.13 g, 33.80 mmol) versetzt und für weitere 2 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der zurückbleibende bräunliche Feststoff in Dichlormethan (100 mL) gelöst und mit 1 M Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 × 50 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 50 mL) and Wasser (1 × 50 mL) gewaschen. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingeeengt und der feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **71** als farbloses Öl (4.44 g, 16.61 mmol, 74 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.83 (Alox N, Dichlormethan)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.34 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 9H, *tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 4.31 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 9.23 (s, 1H, Pyrrol-NH)

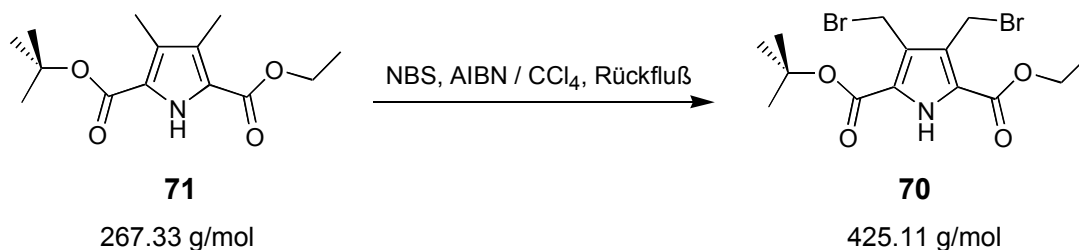
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.0 (2 Pyrrol-CH<sub>3</sub>), 14.4 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 28.3 (*tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 60.4 (Ethylester-CH<sub>2</sub>), 81.5 (*tert*-Butylester-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121.0, 122.9, 126.2, 127.0 (Ar-C), 160.5, 161.1 (CO<sub>2</sub>Ethyl, CO<sub>2</sub>*tert*-Butyl)

**MS (EI):**  $m/z = 267$   $[M]^+$  (35), 211  $[M-C_4H_8]^+$  (100), 194  $[M-C_4H_8-OH]^+$  (10), 182 (70), 164 (30), 148 (25), 65 (10)

**HR-MS (EI):** 267.147 (berechnet für  $C_{14}H_{21}NO_4$ : 267.147)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu} = 3469$  (m), 2979 (m), 2931 (m), 1715 (s), 1698 (s), 1693 (s), 1682 (s), 1471 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1281 (s, br), 1234 (s, br), 1168 (s), 1138 (s), 1093 (m), 783 (m)  $cm^{-1}$

**3,4-Bisbromomethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5-ethylester**  
[WOW 89.3]



Eine Mischung des 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5-ethylesters (**71**, 3.59 g, 13.44 mmol), *N*-Bromosuccinimid (4.79 g, 26.89 mmol) und einer Spatelspitze AIBN in trockenem Tetrachlorkohlenstoff (150 mL) wurde für 2.5 h mit UV-Licht bestrahlt, wobei das Lösungsmittel bald unter Rückfluß zu sieden begann. Nach Lagerung des Reaktionsgemisches bei 0 °C über Nacht wurde der auf der Oberfläche schwimmende farblose Feststoff abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und das vereinigte Filtrat bis zur Trockne eingengt. Man erhielt Verbindung **70** als schwach goldgelbes Öl (5.68 g, 13.36 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.38$  (t, 3H,  $^3J = 7.2$  Hz, Ethylester- $CH_3$ ), 1.59 (s, 9H, *tert*-Butylester- $CH_3$ ), 4.38 (q, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz, Ethylester- $CH_2$ ), 4.78 (s, 2H, Pyrrol- $CH_2$ -Br), 4.81 (s, 2H, Pyrrol- $CH_2$ -Br), 9.67 (s, 1H, Pyrrol-NH)



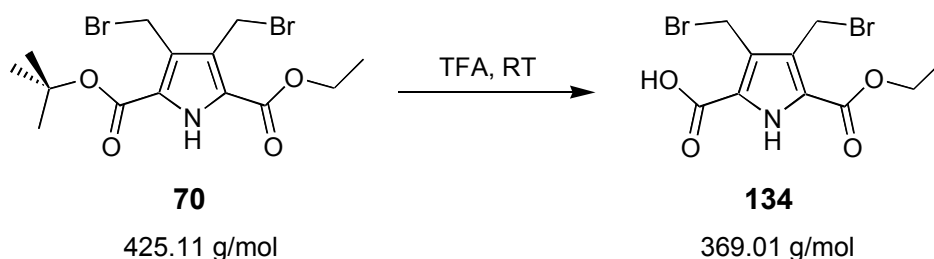
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.2 (Ethylester- $\text{CH}_3$ ), 21.6, 21.7 (2 Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-Br}$ ), 28.2 (*tert*-Butylester- $\text{CH}_3$ ), 61.5 (Ethylester- $\text{CH}_2$ ), 83.4 (*tert*-Butylester- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 122.1, 124.2, 125.6, 126.5 (Ar- $\text{C}$ ), 159.0, 159.7 ( $\text{CO}_2\text{Ethyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{tert-Butyl}$ )

**MS (EI):**  $m/z$  = 427, 425, 423  $[\text{M}]^+$  (5), 346, 344  $[\text{M-Br}]^+$  (20), 290, 288  $[\text{M-Br-C}_4\text{H}_8]^+$  (100), 272, 270  $[\text{M-Br-C}_4\text{H}_8\text{-H}_2\text{O}]^+$  (10), 244, 242  $[\text{M-Br-C}_4\text{H}_8\text{-H}_2\text{O-CO}]^+$  (20), 209 (15), 191 (10), 163 (10), 146 (5), 57 (20)

**HR-MS (EI):** 422.967 (berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_4$ : 422.968)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3273 (m, br), 2980 (m), 1717 (s), 1699 (s), 1695 (s), 1683 (s), 1569 (m), 1559 (m), 1472 (m), 1456 (m), 1394 (m), 1369 (m), 1296 (m), 1229 (m), 1162 (m), 786 (m)  $\text{cm}^{-1}$

### 3,4-Bisbromomethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylester [WOW 89-TFA]



Eine Lösung des 3,4-Bisbromomethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5ethylesters (**70**, 1.00 g, 2.35 mmol) in Trifluoressigsäure (10 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt. Die entstandene farblose Suspension wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Man erhielt Verbindung **134** als farblosen kristallinen Feststoff (0.86 g, 2.33 mmol, 99 %). Eine analytisch reine Probe wurde durch Umkristallisation aus Dichlormethan erhalten.

**Smp.:** 215 °C (Braunfärbung)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.32 (t, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, Ethylester- $\text{CH}_3$ ), 4.29 (q, 2H,  $^3J$  = 7.1 Hz, Ethylester- $\text{CH}_2$ ), 4.88 (s, 2H, Pyrrol- $\text{CH}_2$ -Br), 4.90 (s, 2H, Pyrrol- $\text{CH}_2$ -Br), 12.64 (s, 1H, Pyrrol-NH)

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.2 (Ethylester- $\text{CH}_3$ ), 23.3, 23.4 (2 Pyrrol- $\text{CH}_2$ -Br), 60.9 (Ethylester- $\text{CH}_2$ ), 122.9, 124.2, 125.8, 126.2 (Ar-C), 159.5, 161.1 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ )

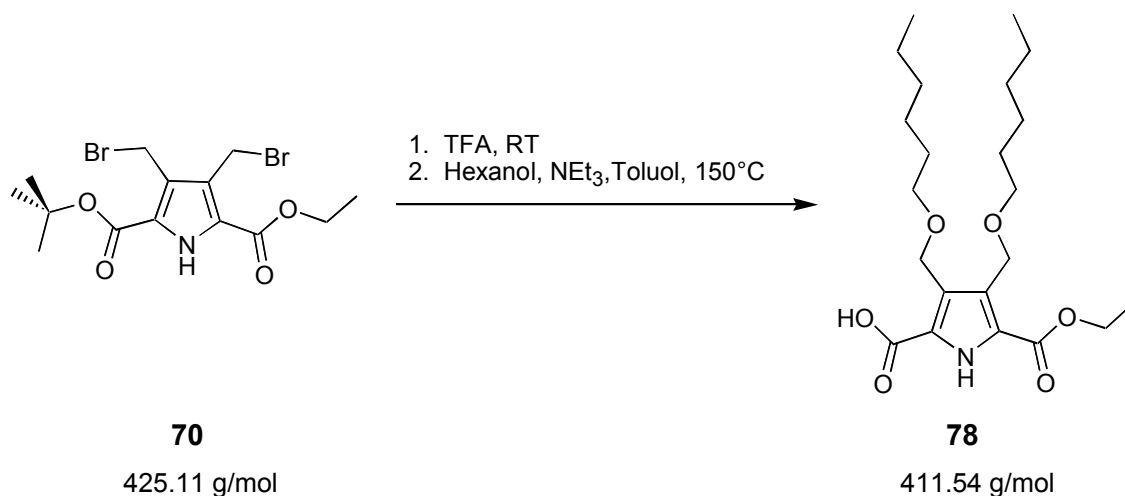
**MS (neg. ESI):** 368  $[\text{M-H}]^-$

**MS (EI):**  $m/z$  = 371, 369  $[\text{M}]^+$  (5), 290, 288  $[\text{M-Br}]^+$  (95), 262, 260  $[\text{M-Br-CO}]^+$  (90), 244, 242  $[\text{M-Br-CO-H}_2\text{O}]^+$  (45), 214 (30), 191 (30), 163 (65), 135 (15), 80 (45), 56 (100)

**HR-MS (EI):** 368.904 (berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$ : 368.9035)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3260 (m), 1705 (m), 1667 (s), 1560 (w), 1290 (s), 1232 (m), 1182 (m), 1009 (w), 772 (w), 612 (m)  $\text{cm}^{-1}$

EA:	C	H	N
berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$ [%]	32.55	3.00	3.80
gefunden [%]	32.44	3.03	3.85

**3,4-Bishexyloxymethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylester [WOW 90.14]**


Eine Lösung des 3,4-Bisbromomethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5-ethylesters (**70**, 1.37 g, 3.22 mmol) in Trifluoressigsäure (30 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt. Bereits nach kurzer Zeit entstand ein farbloser Niederschlag. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der zurückbleibende farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde das Zwischenprodukt mit trockenem *n*-Hexanol (33 mL), trockenem Toluol (100 mL) und trockenem Triethylamin (4.50 mL, 32.29 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung für 20 h bei 150 °C zum Rückfluss erhitzt. Das nach dem Entfernen der Lösungsmittel bei 75 °C im Vakuum zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **78** als farbloses kristallines Pulver (1.13 g, 2.75 mmol, 85 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.76 (SiO<sub>2</sub>, Chloroform/Essigsäureethylester = 5/1 + 1 mL Trifluoressigsäure pro 1 L)

**Smp.:** 124-126 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.70-1.00 (m, 6H, Hexyl-CH<sub>3</sub>), 1.15-1.45 (m, 15H, 2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 1.45-1.75 (m, 4H, 2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.41 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.67 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.34 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz,

Ethylester-CH<sub>2</sub>), 4.71 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O), 4.79 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O), 9.80 (s, 1H, Pyrrol-NH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.9, 14.0 (2 Hexyl-CH<sub>3</sub>), 14.3 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 22.5, 22.6, 25.5, 25.9, 28.9, 29.7, 31.4, 31.6 (2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 61.1, 62.4, 65.0 (2 Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 70.3, 72.0 (2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 122.7, 123.3, 124.8, 126.0 (Ar-C), 159.8, 160.8 (CO<sub>2</sub>Ethyl, CO<sub>2</sub>H)

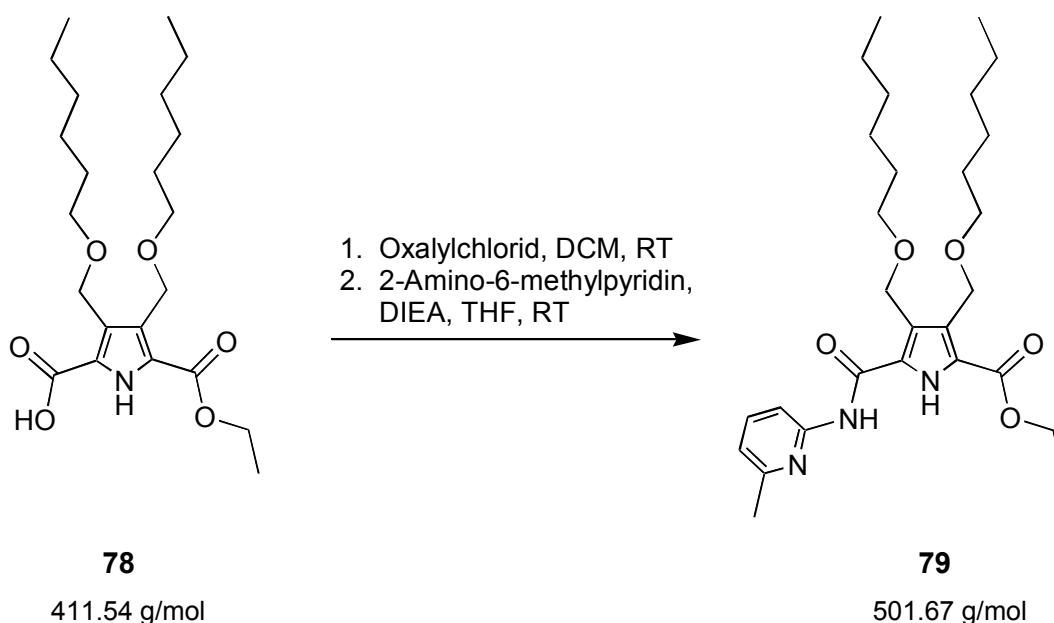
**MS (neg. ESI):**  $m/z$  = 410 [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>

**MS (EI):**  $m/z$  = 411 [M]<sup>+</sup> (5), 326 [M-Hexyl]<sup>+</sup> (10), 309 [M-Hexyl-OH]<sup>+</sup> (100), 252 (10), 224 (85), 209 (85), 196 (90), 178 (55), 164 (85), 134 (15), 55 (25)

**HR-MS (EI):** 411.261 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>: 411.2621)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3210 (m, br), 2932 (s), 2860 (m), 1700 (s), 1667 (s), 1563 (m), 1474 (m), 1375 (m), 1291 (s), 1228 (m), 1163 (m), 1112 (m), 1017 (m), 926 (w), 787 (w) cm<sup>-1</sup>

**3,4-Bishexyloxymethyl-5-(6-methyl-pyridin-2-ylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester [WOW 106.6]**



Eine Mischung des 3,4-Bishexyloxymethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylesters (**78**, 0.10 g, 0.24 mmol), Oxalylchlorid (0.05 mL, 0.49 mmol) und eines Tropfens trockenen *N,N*-Dimethylformamids in trockenem Dichlormethan (2 mL) wurde für 2 h in einer Argon-Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt, wobei eine schwach gelbe Lösung entstand. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das zurückbleibende gelbe Öl in trockenem Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und dann langsam zu einer Lösung von 2-Amino-6-methylpyridin (0.05 g, 0.49 mmol) und Diisopropylethylamin (0.21 mL, 1.22 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1 mL) unter Argon zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde dann über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Einengen bis zur Trockne wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **79** als schwach gelbes Öl (88 mg, 0.18 mmol, 72 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.55 (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Aceton = 4/1 + 1 mL Triethylamin pro 1 L)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.70-0.90 (m, 6H, Hexyl-CH<sub>3</sub>), 1.20-1.45 (m, 15H, 2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 1.45-1.90 (m, 4H, 2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, Pyridin-CH<sub>3</sub>), 3.44 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

CH<sub>3</sub>), 3.68 (t, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.33 (q, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 4.71 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O), 4.76 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O), 6.86 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, Ar-CH), 7.56 (dd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, Ar-CH), 8.06 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, Ar-CH), 10.00 (s, 1H, Pyrrol-NH), 10.96 (s, 1H, Amid-NH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.9, 14.0$  (2 Hexyl-CH<sub>3</sub>), 14.3 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 22.56, 22.58, 24.0, 25.7, 25.9, 29.4, 29.7, 31.66, 31.71 (2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Pyridin-CH<sub>3</sub>), 60.8, 62.2, 63.2 (2 Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 70.2, 71.2 (2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 111.1, 119.0, 121.5, 122.7, 127.0, 128.2, 138.2 (Pyrrol-C, 3 Pyridin-C), 151.3, 157.1, 158.5, 160.2 (2 Pyridin-C-N, CO<sub>2</sub>Ethyl, CO<sub>2</sub>NH)

**MS (pos. ESI):**  $m/z = 503$  [M+H]<sup>+</sup>

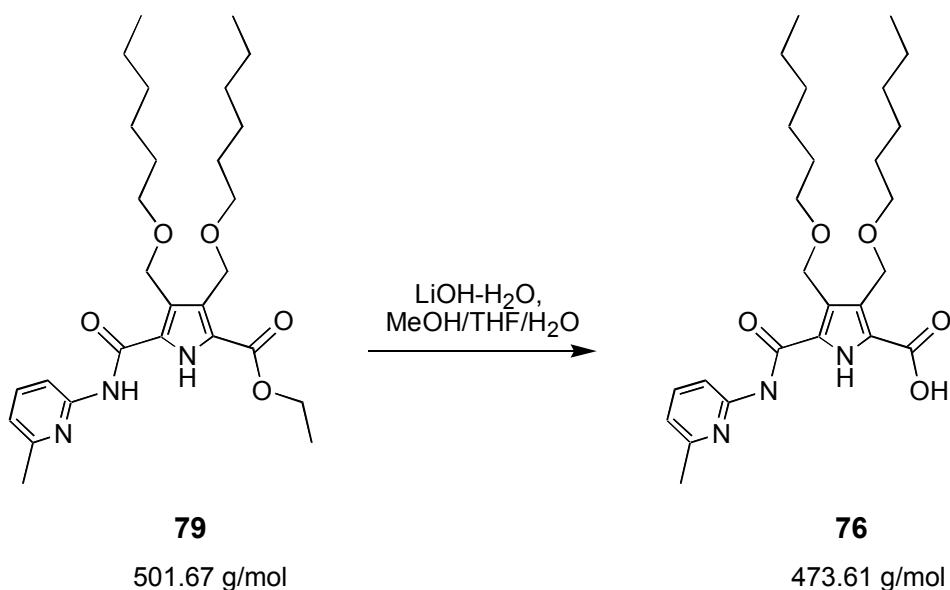
**MS (EI):**  $m/z = 502$  [M]<sup>+</sup> (5), 416 [M-Hexyl]<sup>+</sup> (100), 400 [M-Hexyl-OH]<sup>+</sup> (5), 314 (70), 297 (10), 268 (15), 135 (25), 108 (30), 92 (15), 55 (10)

**HR-MS (EI):** 502.328 (berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 502.3281)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3435$  (w), 3229 (m, br), 2926 (s), 2854 (s), 1710 (m), 1662 (s), 1601 (m), 1555 (s), 1452 (s), 1307 (m), 1269 (s), 1209 (m), 1148 (m), 1081 (m), 789 (m) cm<sup>-1</sup>

### 3,4-Bishexyloxymethyl-5-(6-methyl-pyridin-2-ylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure

[WOW 108.3]



Eine Suspension des 3,4-Bishexyloxymethyl-5-(6-methyl-pyridin-2-ylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesters (**79**, 2.75 g, 5.48 mmol) und Lithiumhydroxid-Monohydrat (1.15 g, 27.41 mmol) in Wasser/Methanol/Tetrahydrofuran = 4/2/1 (49 mL) wurde für 4 h bei 75 °C zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Zu der zurückbleibenden wässrigen Suspension wurde Wasser (75 mL) und Dichlormethan (150 mL) zugegeben. Die entstandene trübe Mischung wurde vorsichtig und unter starkem Rühren mit 5 %-iger Salzsäure bis zur Ausbildung eines zweiphasigen Systems (klare wässrige und schwach gelbliche organische Phase) angesäuert (pH = 4 bis 5). Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Man erhielt Verbindung **76** als beiges kristallines Pulver (2.54 g, 5.36 mmol, 97 %). Umkristallisation aus Methanol lieferte eine analytisch reine Probe.

**Smp.:** 200-201 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.75-0.90 (m, 6H, Hexyl-CH<sub>3</sub>), 1.10-1.40 (m, 12H, 2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.40-1.80 (m, 4H, 2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, Pyridin-CH<sub>3</sub>), 3.36 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.51 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz,

O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.66 (s, 4H, 2 Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O), 6.99 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, Ar-CH), 7.69 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, Ar-CH), 8.01 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, Ar-CH), 10.76 (s, 1H, Amid-NH), 12.08 (s, 1H, Pyrrol-NH), 13.03 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 14.07, 14.12 (2 Hexyl-CH<sub>3</sub>), 22.28, 22.31, 23.8, 25.5, 25.6, 29.3, 29.4, 31.3, 31.4 (2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, Pyridin-CH<sub>3</sub>), 61.7, 62.4 (2 Pyrrol-CH<sub>2</sub>-O), 69.3, 70.0 (2 O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 110.8, 119.1, 123.0, 124.8, 126.6, 127.0, 138.8 (Pyrrol-C, 3 Pyridin-C), 151.4, 156.9, 158.5, 161.9 (2 Pyridin-C-N, CO<sub>2</sub>NH, CO<sub>2</sub>H)

**MS (pos. ESI):** *m/z* = 969 [2M+Na]<sup>+</sup> (70), 496 [M+Na]<sup>+</sup> (30), 474 [M+H]<sup>+</sup> (45), 372 [M-OHexyl]<sup>+</sup> (100)

**HR-MS (pos. ESI):** 474.299 (berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H<sup>+</sup>: 474.2968)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3274 (w, br), 2925 (s), 2853 (m), 2360 (w), 2337 (w), 1680 (m), 1659 (m), 1582 (m), 1455 (m), 1315 (s), 1157 (m), 1090 (m), 791 (m), 770 (w) cm<sup>-1</sup>

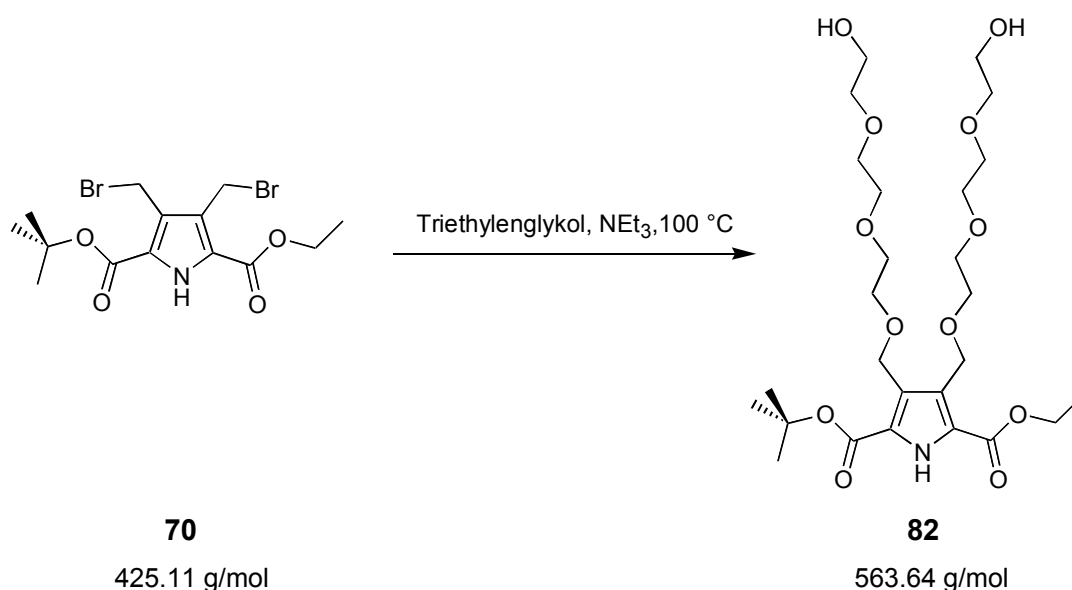
**X-Ray:** Messtemperatur und Wellenlänge: 293(2) K, 0.71073 Å; Kristallklasse und Raumgruppe: monoklin, C2/c; Elementarzelle und Volumen: a = 37.752(1) Å, α = 90°, b = 4.815(1) Å, β = 97.83(1)°, c = 28.406(1) Å, γ = 90°, 5115.4(11) Å<sup>3</sup>; Z: 8; errechnete Dichte: 1.230 g/cm<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient: 0.085 mm<sup>-1</sup>; F(000): 2048; Kristallgröße: 0.15 × 0.15 × 0.10 mm; Θ-Bereich der Datensammlung: 1.09 - 26.99°; Index-Bereich: -47 ← h ← 45, -4 ← k ← 4, -35 ← l ← 36; gesammelte Reflexe: 6088; unabhängige Reflexe: 3670 [R(int) = 0.1381]; Verfeinerung: Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup>; Daten / Restraints / Parameter: 3670 / 0 / 322; Goodness-of-fit on F<sup>2</sup>: 1.047; endgültige R-Indizes [I > 2σ(I)]: R1 = 0.0941, wR2 = 0.1797; beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]: 1525; R-Indizes: R1 = 0.2240, wR2 = 0.2296; Extinktionskoeffizient: 0.0011(3); Restelektronendichte: 0.305 und -0.224 eÅ<sup>-3</sup>



EA:

	C	H	N
berechnet für C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> [%]	65.94	8.30	8.87
gefunden [%]	65.84	8.17	8.81

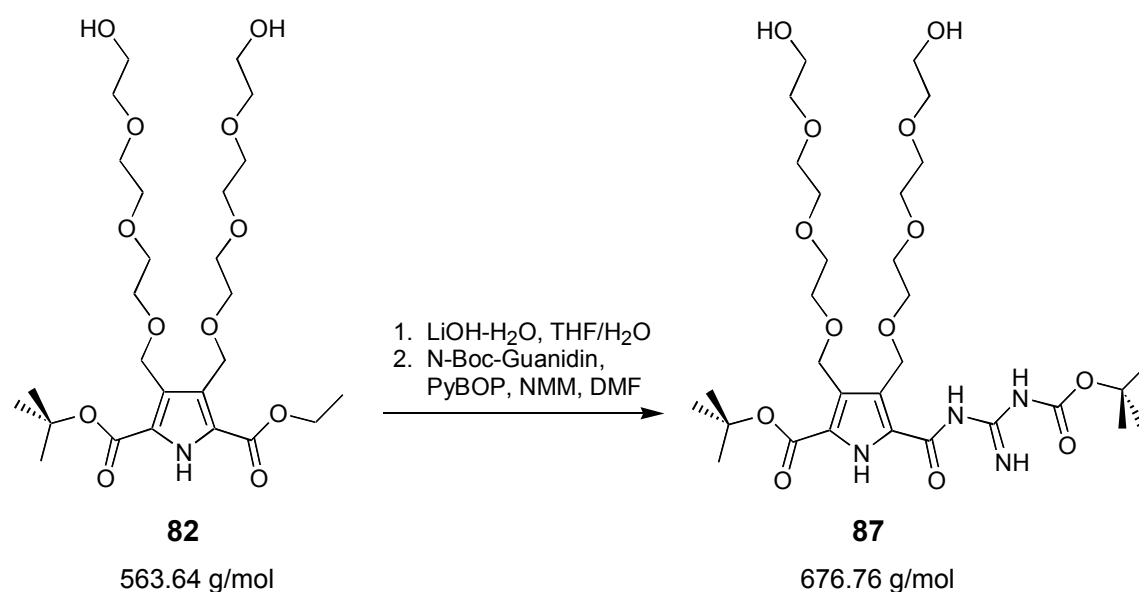
**3,4-Bis-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxymethyl}-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5-ethylester [WOW 114.6]**



Eine Lösung des 3,4-Bisbromomethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylesterethyl-esters (**70**, 5.45 g, 12.82 mmol) in trockenem Triethylglykol (55 mL) wurde mit trockenem Triethylamin (8.93 mL, 64.10 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung in einer Argon-Atmosphäre für 24 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zu der Reaktionslösung Wasser (55 mL) zugegeben, mit Natriumchlorid ges. und mit Dichlormethan (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (3 × 100 mL) und ges. wässriger Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Das als Rohprodukt anfallende braune Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **82** als schwach goldgelbes Öl (3.48 g, 6.17 mmol, 48 %).

- R<sub>f</sub>:** 0.54 (SiO<sub>2</sub>, Aceton; DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 10/1)
- <sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.32 (t, 3H,  $^3J$  = 7.0 Hz, Ethylester-CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, *tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 2H, OH), 3.50-3.75 (m, 24H, Triethylenglykol-CH<sub>2</sub>), 4.30 (q, 2H,  $^3J$  = 7.0 Hz, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 4.75 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>), 4.78 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>), 9.57 (s, 1H, Pyrrol-NH)
- <sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.2 (Ethylester-CH<sub>3</sub>), 28.2 (*tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 60.9, 61.5, 62.5, 62.6, 69.07, 69.12, 70.2, 70.40, 70.43, 70.47, 70.49, 72.5 (Triethylenglykol-CH<sub>2</sub>, Pyrrol-CH<sub>2</sub>, Ethylester-CH<sub>2</sub>), 82.4 (*tert*-Butylester-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 122.4, 124.3, 126.5, 127.4 (Pyrrol-C), 159.7, 160.3 (CO<sub>2</sub>Ethyl, CO<sub>2</sub>*tert*-Butyl)
- MS (pos. ESI):**  $m/z$  = 586 [M+Na]<sup>+</sup> (55), 530 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+Na]<sup>+</sup> (100)
- HR-MS (pos. ESI):** 586.284 (berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>12</sub> + Na<sup>+</sup>: 586.2839)
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3441 (w, br), 2920 (m), 2865 (m), 1698 (s), 1455 (w), 1365 (w), 1282 (s), 1142 (s), 1077 (s) cm<sup>-1</sup>

**3,4-Bis-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxymethyl}-1*H*-pyrrol-5-*N*-Boc-guanidiniocarbonyl-2-carbonsäure-*tert*-butylester** [WOW 123.5 + WOW 125.1]



Eine Lösung des gemischten Diesters **82** (3.30 g, 5.86 mmol) und Lithiumhydroxid-Monohydrat (0.37 g, 8.78 mmol) in Tetrahydrofuran/Wasser = 5/1 (75 mL) wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend zur Vervollständigung der Hydrolyse für 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Eisbadkühlung mit 5 %-iger Salzsäure neutralisiert und der organische Lösungsmittelanteil im Vakuum entfernt. Zur verbleibenden wässrigen Phase wurde trockenes Ethanol (50 mL) zugegeben und die entstandene Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bis zur Trockne entfernt und das zurückbleibende gelbliche Öl zum Entfernen letzter Wasserspuren lyophilisiert. Der verbleibende gelbliche schaumige Feststoff wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol = 5/1 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL, R<sub>f</sub> = 0.47) gereinigt, und man erhielt als Zwischenprodukt das Triethylammonium-Salz der freien Säure in Form eines farblosen schaumigen Feststoffes.

Zur weiteren Umsetzung wurde zu einer Lösung der Säure in *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) *N*-Boc-Guanidin (**18**, 2.00 g, 12.58 mmol), PyBOP (2.62 g, 5.03 mmol) sowie *N*-Methylmorpholin (2.0 mL, 18.19 mmol) gegeben und in einer Argon-Atmosphäre über Nacht bei RT gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wurde mit einer ges. Natriumchlorid-Lösung (210 mL) hydrolysiert und bis zur Sättigung mit Natriumchlorid versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 × 100 mL), ges. Natrium-

hydrogencarbonat-Lösung ( $1 \times 100$  mL), Wasser ( $1 \times 200$  mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung ( $1 \times 200$  mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Das zurückbleibende schwach gelbliche Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **87** als farbloses Öl (3.01 g, 4.45 mmol, 76 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Aceton = 3/2 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.49 (s, 9H, *tert.* Butyl-CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 9H, *tert.* Butyl-CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 2H, OH), 3.50-3.80 (m, 24H, Triethylenglykol-CH<sub>2</sub>), 4.78 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>), 4.96 (s, 2H, Pyrrol-CH<sub>2</sub>), 8.56 (bs, 1H, NH), 9.06 (bs, 1H, NH), 9.71 (bs, 1H, NH)

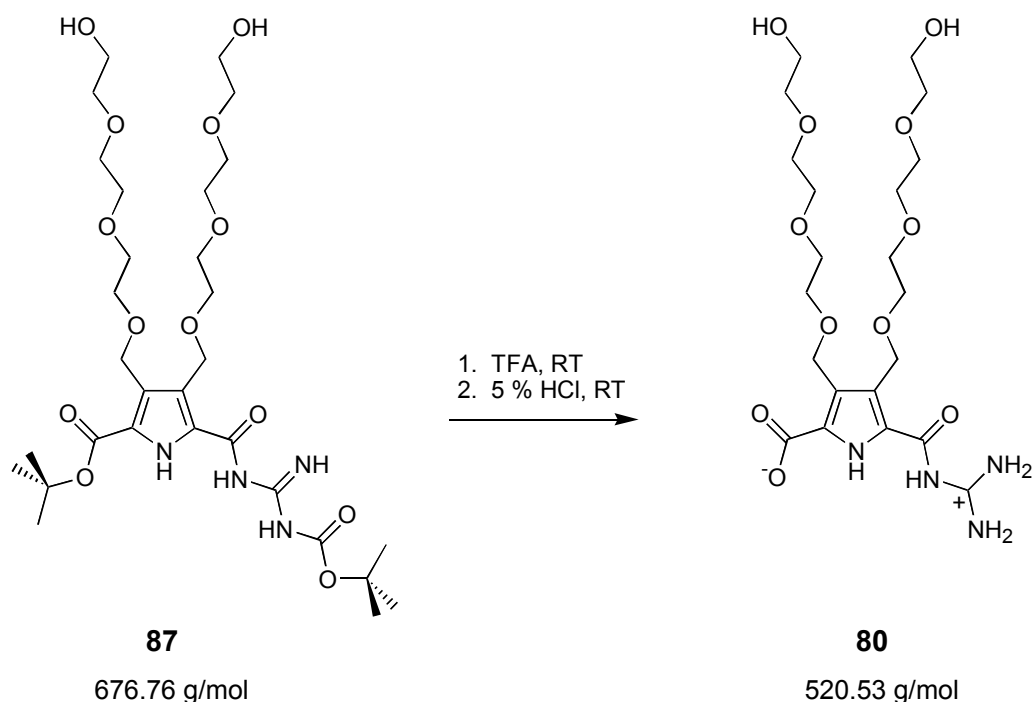
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.1, 28.4 (*tert.* Butyl-CH<sub>3</sub>), 61.5, 61.7, 62.6, 62.9, 68.5, 69.2, 70.2, 70.39, 70.44, 70.55, 70.58, 70.7, 72.55, 72.63 (Triethylenglykol-CH<sub>2</sub>, Pyrrol-CH<sub>2</sub>), 82.0 (*tert.* Butylester-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 122.2, 122.9, 125.3, 126.8 (Pyrrol-C), 159.0, 159.9 (Carbonyl-CO)

**MS (pos. ESI):**  $m/z$  = 699 [M+Na]<sup>+</sup> (70), 677 [M+H]<sup>+</sup> (100)

**HR-MS (pos. ESI):** 677.361 (berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub> + H<sup>+</sup>: 677.3608)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3374 (m, br), 2868 (m, br), 1722 (m), 1695 (m), 1632 (s), 1537 (s), 1453 (s), 1366 (s), 1295 (s), 1237 (s), 1141 (s), 840 (m) cm<sup>-1</sup>

**3,4-Bis-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxymethyl}-1*H*-pyrrol-5-guanidiniumcarbonyl-2-carboxylat [WOW 124.6]**



Das zweifach Boc-geschützte Pyrrol **87** (2.10 g, 3.10 mmol) wurde in Trifluoressigsäure (41 mL) gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde anschließend Chloroform zugegeben (5 × 200 mL) und jeweils bei 40 °C im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende gelbliche Öl wurde in 5 %-iger wässriger Salzsäure (41 mL) gelöst und für weitere 2 h bei RT gerührt. Die salzsaure Reaktionslösung wurde dann bei 0 °C durch Zugabe festen Natriumhydroxids auf pH = 6 neutralisiert. Zur Abtrennung unpolarer Verunreinigungen wurde die wässrige Lösung mit Dichlormethan (1 × 20 mL) gewaschen und dann bei 75 °C im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet und anschließend in abs. Methanol (250 mL) aufgekocht. Nach dem Abkühlen und Lagerung bei 0 °C über Nacht wurde der farblose feinkristalline Niederschlag abgetrennt und getrocknet. Man erhielt Verbindung **80** als farblosen kristallinen Feststoff (1.06 g, 2.03 mmol, 65 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (RP-18, Gradient von Wasser bis Wasser/Methanol = 1/2)

**Smp.:** 247-248 °C (Zersetzung)

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 3.35-3.60 (m, 24H, Triethylenglykol- $\text{CH}_2$ ), 4.55 (s, 2H, OH), 4.79 (s, 2H, Pyrrol- $\text{CH}_2$ ), 4.83 (s, 2H, Pyrrol- $\text{CH}_2$ ), 8.41 (bs, 1H, NH), 10.02 (bs, 1H, NH), 12.79 (bs, 1H, NH), 14.51 (bs, 1H, NH)

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 60.4, 61.9, 62.5, 68.6, 69.1, 70.0, 72.5 (Triethylenglykol- $\text{CH}_2$ , Pyrrol- $\text{CH}_2$ ), 120.4, 125.0, 130.4, 131.3 (Pyrrol-C), 156.6 (Guanidinium-CN), 161.2, 166.0 (Carbonyl-CO)

**MS (pos. ESI):**  $m/z$  = 543  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**HR-MS (pos. ESI):** 543.228 (berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11} + \text{Na}^+$ : 543.2278)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3362 (m, br), 3167 (m, br), 2918 (m), 2873 (m), 1696 (s), 1650 (s), 1455 (s), 1345 (s), 1286 (s), 1206 (s), 840 (s), 800 (s), 723 (s)  $\text{cm}^{-1}$

EA:	C	H	N
berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{11}$			
+ 1 $\text{CH}_3\text{OH}$ [%]	47.82	7.30	10.14
gefunden [%]	47.48	6.94	10.54

### 1H-Pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonobenzylester<sup>[91]</sup>



Zu einer Lösung des Methylesters **15** (3.0 g, 17.7 mmol) in Benzylalkohol (100 mL) wurde unter Argon langsam eine Natriumbenzylat-Lösung (hergestellt aus 50 mL Benzylalkohol und

408 mg Natrium) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 140 °C erhitzt, wobei eine farblose, viskose Suspension entstand. Diese wurde filtriert, der Rückstand mehrmals mit Essigsäureethylester gewaschen, bis ein farbloser Feststoff übrig blieb. Dieser wurde in wenig Wasser gelöst und mit 5 %-iger Salzsäure auf pH = 3 angesäuert, wobei farblose, feine Nadeln auskristallisierten. Nach Filtration und Trocknen erhielt man Verbindung **17** als feinkristallinen, farblosen Feststoff (3.77 g, 15.4 mmol, 87 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.59 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Essigsäureethylester = 1/1 + 1 mL Essigsäure pro 100 mL)

**Smp.:** 234 °C (Zersetzung)

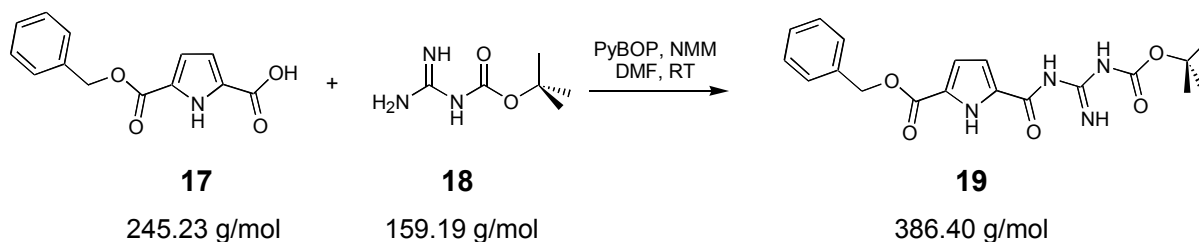
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5.28 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 6.75-6.77 (m, 1H, Pyrrol-CH), 6.82-6.85 (m, 1H, Pyrrol-CH), 7.30-7.47 (m, 5H, Aryl-H), 12.54 (s, 1H, Pyrrol-NH), 12.82 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 65.7 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 115.3, 115.8, 126.1, 126.6 (Pyrrol-C), 128.1, 128.2, 128.6, 136.4 (Aryl-C), 159.8, 161.4 (CO<sub>2</sub>Bn, CO<sub>2</sub>H).

**MS (pos. ESI):**  $m/z$  = 246 [M+H]<sup>+</sup>

**HR-MS (pos. ESI):** 246.077 (berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> + H<sup>+</sup>: 246.0788)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3287 (s), 2360 (m), 2350 (m), 1731 (s), 1730 (s), 1684 (m), 1557 (m), 1277 (s), 770 (m), 770 (m) cm<sup>-1</sup>

**1H-Pyrrol-5-N-Boc-guanidiniocarbonyl-2-carbonsäurebenzylester<sup>[91]</sup>**

Der Benzylester **17** (1.0 g, 4.07 mmol) wurde unter Argon in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) vorgelegt und eine Lösung von PyBOP (2.1 g, 4.07 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) und *N*-Methylmorpholin (1 mL) zugetropft. Nach Rühren der Lösung für 30 min bei RT wurde *N*-Boc-Guanidin **18** (649 mg, 4.07 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, wobei es sich rötlich färbte. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (20 mL) versetzt und dreimal mit Ether (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser (50 mL) extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **19** als farblosen Feststoff (1.35 g, 3.64 mmol, 89 %).

**R<sub>f</sub>:** (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Essigester = 3/2 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL)

**Smp.:** 88 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.45 (s, 9H, *tert*-Butyl-CH<sub>3</sub>), 5.30 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 6.83 (m, 2H, Pyrrol-CH), 7.30-7.46 (m, 5H, Aryl-*H*), 8.56 (bs, 1H, Guanidin-NH), 9.30 (bs, 1H, Guanidin-NH), 10.73 (bs, 1H, Pyrrol-NH), 11.61 (bs, 1H, Guanidin-NH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 27.9 (*tert*-Butyl-CH<sub>3</sub>), 65.7 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 116.0, 128.1, 128.2, 128.6, 136.4 (Aryl-C), 158.5, 160.0 (Guanidin-CN, Carbonyl-CO)

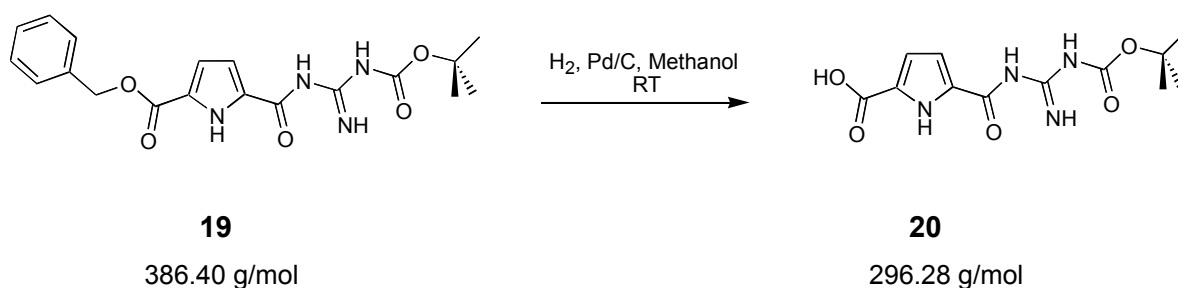
**MS (pos. ESI):** *m/z* = 409 [M+Na]<sup>+</sup>



**HR-MS (pos. ESI):** 409.149 (berechnet für  $C_{13}H_{18}N_4O_5Na^+$ : 409.1468)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3393 (bm), 3256 (bm), 2360 (s), 1719 (s), 1717 (s), 1635 (s), 1540 (s), 1286 (s), 1149 (s), 842 (w)  $cm^{-1}$

**1H-Pyrrol-5-N-Boc-guanidiniocarbonyl-2-carbonsäure (N-Boc-CBS-OH)<sup>[91]</sup>**



Der Benzylester **19** (1.0 g, 2.68 mmol) wurde in Methanol (20 mL) gelöst und im Argon-Gegenstrom mit Palladium (10 % auf Kohle, 100 mg) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mehrmals mit Wasserstoff gespült und über Nacht unter einem positiven Wasserstoff-Druck (Gummiballon) bei RT gerührt. Nach kurzer Zeit fiel ein farbloser Feststoff aus. Die Suspension wurde in eine Soxhlett-Apparatur überführt und das Produkt innerhalb von 3 d mit Methanol extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt Verbindung **20** als farblosen kristallinen Feststoff (754 mg, 2.54 mmol, 95 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.64 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol = 4/1 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL)

**Smp.:** > 300 °C

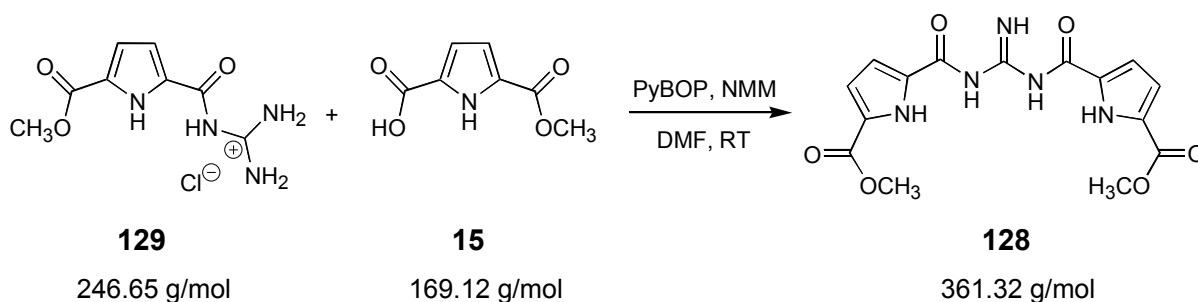
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.4 (s, 9H, *tert*-Butyl-CH<sub>3</sub>), 6.73 (s, 1H, Pyrrol-CH), 6.80 (s, 1H, Pyrrol-CH), 8.56 (bs, 1H, Guanidin-NH), 9.29 (bs, 1H, Guanidin-NH), 11.29 (bs, 1H, Pyrrol-NH), 11.67 (bs, 1H, Guanidin-NH)

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 28.0$  (*tert*-Butyl- $\text{CH}_3$ ), 81.4 (*tert*-Butyl-C), 114.0, 114.7, 127.7, 132.2 (Pyrrol-C), 156.0, 158.5, 162.5, 167.9 (Guanidin-CN, Carbonyl-CN)

**MS (neg. ESI):**  $m/z = 295$   $[\text{M-H}]^-$

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3393$  (bm), 2958 (bm), 2958 (w), 1650 (s), 1542 (s), 1635 (s), 1319 (s)  $\text{cm}^{-1}$

***N,N'*-Bis-(5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrol-2-carbonyl)-guanidin** [WOW 101.2]



Die Pyrrolcarbonsäure **15** (0.34 g, 2.03 mmol) wurde mit PyBOP (1.06 g, 2.03 mmol) und *N*-Methylmorpholin (0.5 mL) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) für 10 min unter Argon bei RT gerührt und dann zu einer bräunlichen Suspension aus dem Guanidiniocarbonylpyrrolmethylester **129** (0.50 g, 2.03 mmol) und *N*-Methylmorpholin (1.0 mL) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (20 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT unter Argon über Nacht gerührt. Die entstandene rotbraune Lösung wurde mit Wasser (60 mL) versetzt und der ausfallende farblose Niederschlag mit einer Glasfilterfritte (G4) abfiltriert. Das wässrige Filtrat wurde mit Chloroform/Ethanol = 2/1 (5 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. Natriumcarbonat-Lösung (3 × 100 mL), Wasser (1 × 100 mL), einer ges. Natriumchlorid-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Der verbleibende gelbliche Feststoff wurde mit dem vor der Extraktion abfiltrierten Feststoff vereinigt, in Diethylether (50 mL) suspendiert und von der überstehenden gelblich-braunen

Lösung abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, und man erhielt Verbindung **128** als farblosen kristallinen Feststoff (0.29 g, 0.80 mmol, 40 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.58 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Methanol/Dichlormethan/Essigsäureethylester = 3/1/1/1 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL)

**Smp.:** > 300 °C (Braunfärbung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.81 (s, 6H, 2 Methylester-CH<sub>3</sub>), 6.85 (s, 2H, 2 Ar-CH), 6.96 (s, 2H, 2 Ar-CH), 9.47 (bs, 2H, 2 Pyrrol-NH), 11.33 (bs, 2H, 2 NH), 12.14 (bs, 1H, NH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 51.8 (Methylester-CH<sub>3</sub>), 115.6 (2 Ar-C), 158.9, 160.5 (Guanidinium-CN, Carbonyl-CO)

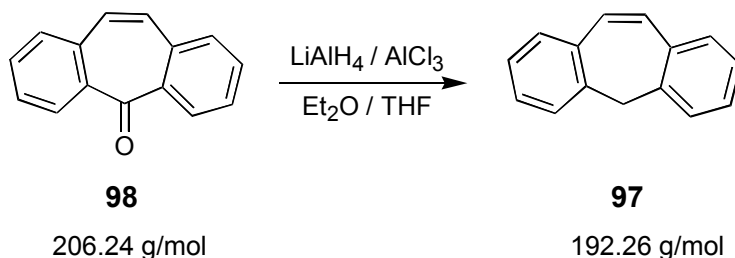
**MS (EI):**  $m/z$  = 361 [M]<sup>+</sup> (100), 210 [M-Carbonylpyrrolmethylester]<sup>+</sup> (70), 168 (25), 152 (25), 120 (80), 92 (5)

**HR-MS (EI):** 361.102 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 361.1022)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3323 (m), 3253 (m), 2919 (w), 1711 (s), 1678 (s), 1547 (m), 1435 (w), 1305 (m), 1205 (m), 1136 (m), 760 (m) cm<sup>-1</sup>

## 7.4 Synthese der Cyclotribenzylene

### 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cyclohepten [WOW 5.3]<sup>[210]</sup>



Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.05 g, 106.65 mmol) in abs. Diethylether (75 mL) wurde zügig eine Lösung von Aluminiumtrichlorid (14.22 g, 106.65 mmol) in abs. Diethylether (50 mL) zugetropft und für 15 min bei RT gerührt. Zu dieser Vorlage wurde langsam das in abs. Tetrahydrofuran (110 mL) gelöste Dibenzosuberanon (**98**, 20.0 g, 96.97 mmol) zugegeben. Abschließend wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde unter Eisbadkühlung das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser (100 mL) hydrolysiert und mit 10 %-iger Schwefelsäure bis pH = 3 angesäuert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mehrfach mit Dichlormethan ( $5 \times 100$  mL) und Diethylether ( $5 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je einmal mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL), Wasser (100 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes lieferte Verbindung **97** als ein beiges feinkristallines Pulver (18.44 g, 95.93 mmol, 99 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.92 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan)

**Smp.:** 130 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.68 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7.06 (s, 2H, Olefin-CH), 7.15-7.35 (m, 8H, Ar-CH)

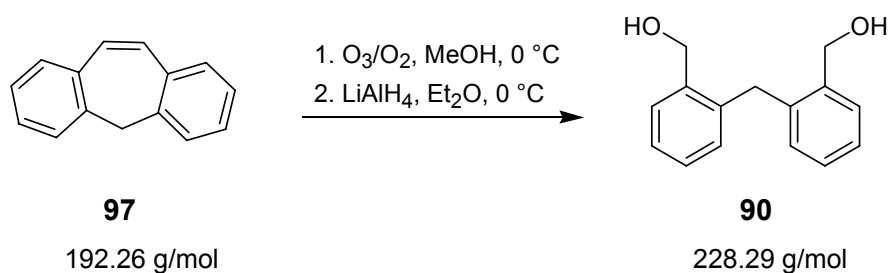
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 40.6 (Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 126.3, 128.06, 128.14, 128.7, 131.5, 135.0, 137.9 (Olefin-C, Ar-C)

**MS (EI):**  $m/z$  = 192  $[\text{M}]^+$  (100), 165  $[\text{M}-\text{CO}]^+$  (15), 152 (5), 139 (5), 94 (5)

**HR-MS (EI):** 192.093 (berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}$ : 192.0939)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3067 (s), 3026 (s), 1491 (m), 1459 (m), 1438 (m), 1426 (m), 951 (m), 807 (s), 759 (s), 736 (s), 728 (s), 621 (s)  $\text{cm}^{-1}$

### 2,2'-Bis(hydroxymethyl)diphenylmethan [WOW 7.6]



Durch eine Suspension des Dibenzosuberens (**97**, 7.50 g, 39.01 mmol) in abs. Methanol (225 mL) wurde bei 0 °C für 3 h ein  $\text{O}_2/\text{O}_3$ -Gasstrom geleitet. Nach etwa 1 h waren die festen Bestandteile vollständig in Lösung gegangen. Zum Austreiben noch gelösten Ozons wurde nach Beendigung der Reaktion bei RT für 15 min ein Argon-Gasstrom durch das Reaktionsgemisch geleitet. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von höchstens 30 °C bis zur Trockne eingeeengt, wobei ein gelbliches Öl zurückblieb. Letzte Spuren des Lösungsmittels wurden im Hochvakuum bei RT entfernt. Das Ozonid wurde dann in abs. Diethylether (200 mL) gelöst und langsam zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (7.40 g, 195.05 mmol) in abs. Diethylether (300 mL) über 1 h unter Eisbadkühlung zugetropft. Anschließend wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wurde mit ges. Natriumsulfat-Lösung (50 mL) hydrolysiert und das Reaktionsgemisch mit 10 %-iger Schwefelsäure bis  $\text{pH} = 1\text{--}2$  angesäuert. Der ausfallende farblose voluminöse Niederschlag

wurde abfiltriert und der Filterkuchen gründlich mit Diethylether und heißem Ethanol gewaschen. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt und die wässrige Suspension mit Diethylether ( $3 \times 100$  mL) und mit Chloroform/Ethanol = 2/1 ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig 2 %-iger Salzsäure gewaschen, die dann wieder rückextrahiert wird. Säurespuren wurden durch Zugabe von wenig festem Natriumcarbonat beim Reinigen mit Aktivkohle und Trocknen mit Magnesiumsulfat entfernt. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingeeengt und das verbleibende gelbliche Rohprodukt aus Ethanol (oder Essigsäureethylester) umkristallisiert. Nach mehreren Nachfällungen erhielt man Verbindung **90** als farblosen Feststoff (8.14 g, 35.66 mmol, 91 %).

**Smp.:** 159 °C

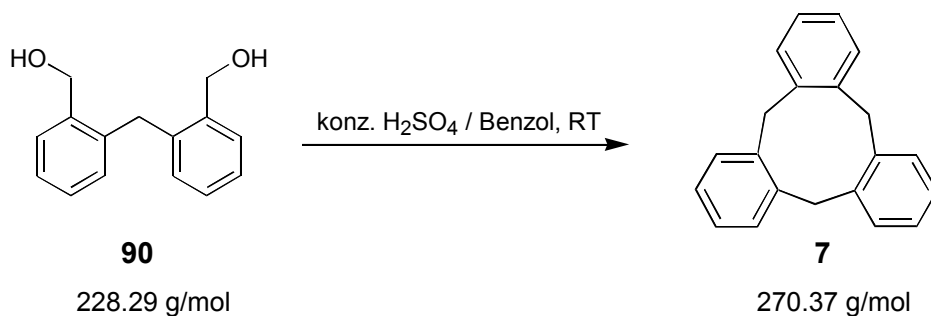
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.96 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 4.46 (d,  $^3J$  = 4.4 Hz, 4H, 2 Benzyl- $\text{CH}_2$ -OH), 5.14 (t,  $^3J$  = 4.9 Hz, 2H, 2  $\text{CH}_2$ -OH), 6.80-7.45 (m, 8H, Ar-CH)

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 33.8 (Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 61.0 (2 Benzyl- $\text{CH}_2$ -OH), 126.2, 127.0, 127.2, 129.1, 137.5, 140.4 (Ar-C)

**MS (EI):**  $m/z$  = 210  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (25), 192  $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  (45), 179  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$  (100), 165 (20), 152 (5), 91 (15)

**HR-MS (EI):** 210.104 (berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$ : 210.1045)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3268 (s, br), 3245 (s, br), 1482 (m), 1456 (m), 1444 (m), 1047 (s), 1009 (s), 758 (s), 741 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**10,15-dihydro-5H-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen** [WOW 54.2]<sup>[63, 64]</sup>


Zu einer Vorlage aus Benzol (50 mL) und konz. Schwefelsäure (50 mL) wurde mit einem Präzisionstropftrichter langsam über einen Zeitraum von 72 h eine Lösung des Diols **90** (625 mg, 2.74 mmol) in Benzen (250 mL) zugetropft und für weitere 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 250 mL Eiswasser gegossen und mit Chloroform ( $3 \times 200$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumcarbonat-Lösung ( $2 \times 150$  mL), ges. Natriumchlorid-Lösung ( $1 \times 150$  mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **7** als farbloses kristallines Pulver (520 mg, 1.92 mmol, 70 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.91 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/*n*-Hexan = 5/1)

**Smp.:** 274 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.75 (d, 3H,  $^2J$  = 13.4 Hz, 3 Benzyl-CHH), 4.90 (d, 3H,  $^2J$  = 13.4 Hz, 3 Benzyl-CHH), 7.07-7.15 (m, 6H, Ar-CH), 7.36-7.39 (m, 6H, Ar-CH),

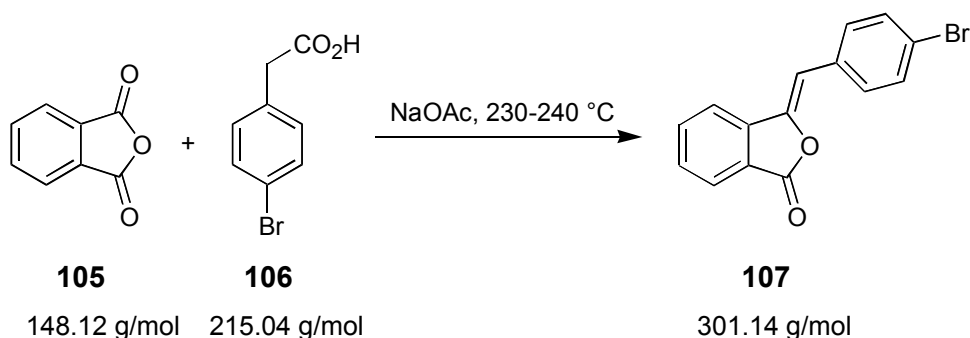
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 37.1 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 126.9, 130.0 (Ar-CH), 139.5 (Ar-C)

**MS (EI):**  $m/z$  = 270 [M]<sup>+</sup> (20), 255 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (10), 192 (20), 179 (100), 165 (20), 152 (10), 91 (10)

**HR-MS (EI):** 270.141 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>: 270.1408)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2914 (s), 2846 (m), 1488 (m), 1475 (m), 1445 (w), 1093 (w), 1040 (w), 953 (w), 783 (w), 747 (m), 713 (s) cm<sup>-1</sup>

**4'-Brom-3-benzylidenphthalid** [WOW 19.4]<sup>[224, 227]</sup>



Ein Gemisch aus Phthalsäureanhydrid (**105**, 3.13 g, 21.13 mmol), 4-Bromphenylelessigsäure (**106**, 5.0 g, 23.25 mmol) und wasserfreiem Natriumacetat (0.18 g, 2.19 mmol) wurde innig miteinander verrieben und auf einem Sandbad unter Argon-Atmosphäre für 3 h auf 230 bis 240 °C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wurde in wenig wässrigem Ethanol aufgenommen und dann aus mehr Ethanol umkristallisiert. Nach mehreren Fällungen erhielt man Verbindung **107** als gelblichen feinkristallinen Feststoff (5.22 g, 17.33 mmol, 82 %).

**Smp.:** 174-175 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.34 (s, 1H, Olefin-CH), 7.50-7.60 (m, 3H, Ar-CH), 7.65-7.80 (m, 4H, Ar-CH), 7.90-7.95 (m, 1H, Ar-CH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 105.8 (Olefin-CH), 119.9, 122.6, 123.5, 125.7, 130.1, 131.5, 132.0, 134.6, 140.4 (Ar-C), 145.1 (Enol-C), 166.8 (Carbonyl-C)

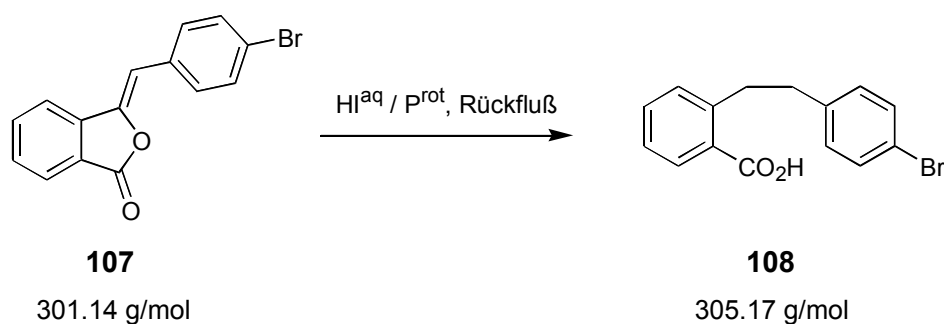


**MS (EI):**  $m/z = 302, 300 [M]^+$  (100),  $221 [M-Br]^+$  (5),  $193 [M-Br-CO]^+$  (15), 165 (20)

**HR-MS (EI):** 299.978 (berechnet für  $C_{15}H_9BrO_2$ : 299.9786)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu} = 1797$  (s), 1654 (w), 1488 (m), 1473 (m), 1355 (w), 1201 (w), 1073 (m), 1009 (s), 976 (m), 869 (m), 851 (m), 805 (m), 760 (m), 749 (m), 687 (m), 515 (m)  $cm^{-1}$

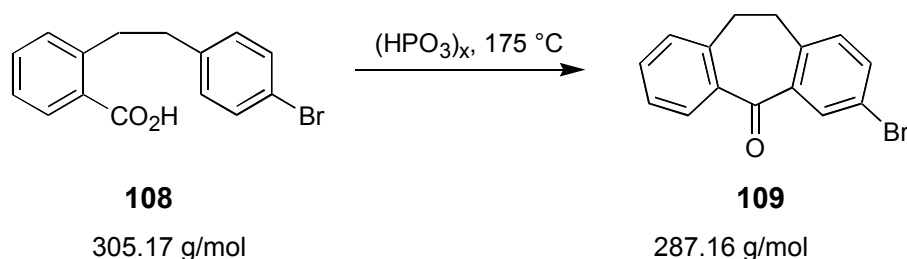
**2-[2-(4'-Bromphenyl)ethyl]benzoesäure [WOW 22.4]<sup>[224]</sup>**



Wäßrige 55-58 %-ige Iodwasserstoffsäure (25 mL) wurde mit einem Heißluftfön erhitzt (ca. 150 °C) und tropfenweise mit hypophosphoriger Säure bis zur Entfernung der Gelbfärbung durch elementares Iod versetzt. Phthalid **107** (5.0 g, 16.60 mmol) und roter Phosphor (3.30 g, 106.56 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden langsam Wasser (25 mL) zugegeben und das Reaktionsgefäß über Nacht bei 0 °C gelagert. Der rote Feststoff wurde abgetrennt, in konz. wäßrigem Ammoniak (50 mL) suspendiert und für 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der überschüssige rote Phosphor wurde abfiltriert und mit wenig konz. wäßrigem Ammoniak gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden anschließend bei 0 °C mit konz. Salzsäure angesäuert (pH = 1 bis 2). Nach Abkühlen der Suspension und Lagerung bei 0 °C über Nacht wurde der ausgefallene Niederschlag isoliert, mit wenig eiskalter 2 %-iger Salzsäure nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt Verbindung **108** als einen farblosen kristallinen Feststoff (4.30 g, 14.09 mmol, 85 %).

<b>Smp.:</b>	128-129 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 2.79 (m, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 3.16 (m, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7.15-7.85 (m, 8H, Ar-CH), 12.91 (bs, 1H, CO <sub>2</sub> H)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 35.9, 36.9 (2 Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119.0, 126.4, 130.6, 130.8, 131.2, 131.3, 131.9, 141.3, 142.6 (Ar-C), 168.9 (CO <sub>2</sub> H)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 306, 304 [M] <sup>+</sup> (65), 288, 286 [M-OH] <sup>+</sup> (25), 225 [M-Br] <sup>+</sup> (5), 207 [M-Br-H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup> (35), 178 (10), 171, 169 [M-CO <sub>2</sub> H-Benzyl] <sup>+</sup> (100), 135 (15), 90 (20), 77 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	304.009 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub> : 304.0099)
<b>IR (CsI):</b>	$\tilde{\nu}$ = 3050-2950 (m, br), 1698 (s), 1680 (s), 1574 (m), 1486 (s), 1401 (m), 1299 (m), 1274 (s), 1262 (s), 1011 (m), 780 (m), 748 (m), 530 (m) cm <sup>-1</sup>

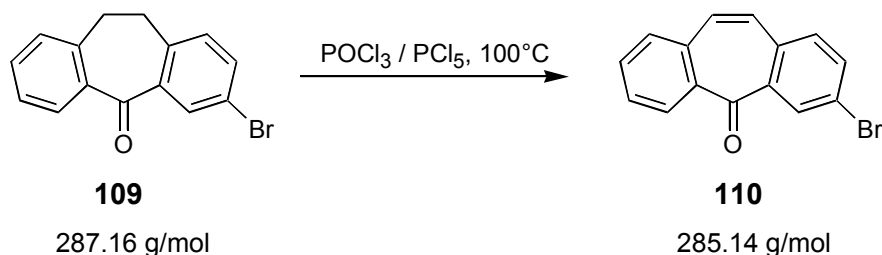
### 3-Bromo-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-on [WOW 26.9]<sup>[224]</sup>



Polyphosphorsäure (40 g) wurde auf einem Sandbad auf 120 °C erhitzt, über einen Zeitraum von 1 h portionsweise Bibenzylcarbonsäure **108** (7.39 g, 24.22 mmol) zugegeben und für 5 h auf 175 °C erhitzt. Das etwas abgekühlte grün-braune Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (200 mL) gegossen. Der sich absetzende braune Niederschlag wurde durch Zugabe von ges. Natriumcarbonat-Lösung aufgelöst und die wässrige Phase anschließend mit Dichlormethan

(5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 100 mL), Wasser (100 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt so Verbindung **109** als einen gelben kristallinen Feststoff (4.47 g, 15.57 mmol, 64 %).

<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.57 (SiO <sub>2</sub> , <i>n</i> -Hexan/Methanol = 95/5)
<b>Smp.:</b>	79-80 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 3.10-3.20 (m, 4H, 2 Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7.05-7.55 (m, 5H, Ar-CH), 7.95-8.15 (m, 2H, Ar-CH)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 34.4, 34.7 (2 Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 120.5, 126.8, 129.3, 130.7, 131.1, 132.7, 133.3, 135.0, 138.0, 140.1, 140.8, 141.8 (Ar-C), 194.0 (Carbonyl-C)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 288, 286 [M] <sup>+</sup> (100), 260, 258 [M-CO] <sup>+</sup> (20), 207 [M-Br] <sup>+</sup> (20), 178 (60), 152 (10), 89 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	285.999 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrO: 285.9993)
<b>IR (CsI):</b>	$\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 1715 (m), 1637 (s), 1598 (m), 1580 (m), 1473 (m), 1448 (m), 1389 (s), 1354 (s), 1299 (s), 1267 (s), 1238 (s), 1149 (m), 833 (s), 755 (s), 628 (s), 580 (m) cm <sup>-1</sup>

**3-Bromo-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-on** [WOW 38.4]

5-Bromdibenzosuberone (**109**, 4.14 g, 14.42 mmol) wurde zusammen mit Phosphorpentachlorid (9.00 g, 43.22 mmol) in Phosphorylchlorid (16 mL) für 3 h auf 100 °C erhitzt. Bereits nach kurzer Zeit entsteht eine rote Lösung, die sich im weiteren Verlauf der Reaktion nach tiefrot verfärbt. Anschließend wird überschüssiges Phosphorylchlorid im Vakuum bei 75 °C abdestilliert. Das zurückbleibende rot-braune Öl wird in trockenem Toluol (60 mL) aufgenommen, unter leichtem Erhitzen bis auf eine geringe Menge eines ungelösten kristallinen Rückstandes aufgelöst und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird bei 40 °C am Rotationsverdampfer abdestilliert und das zurückbleibende rot-braune Öl mit Wasser/Methanol = 1/5 (50 mL) vorsichtig unter Eisbadkühlung hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird anschließend für 2 h bei RT gerührt. Der ausgefallene gelbliche Feststoff wird durch Zugabe von Dichlormethan (100 mL) aufgelöst, die wässrige Phase abgetrennt und mit Dichlormethan (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden bis zur Trockne eingeeengt und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Nach mehreren Fällungen erhielt man Verbindung **110** als feinkristallinen blassgelben Feststoff (3.64 g, 12.77 mmol, 89 %).

**Smp.:** 107-108 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.97 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 12.1, Olefin-CH), 7.06 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, Olefin-CH), 7.35-7.75 (m, 5H, Ar-CH), 8.15-8.25 (m, 1H, Ar-CH), 8.34 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, Ar-CH)

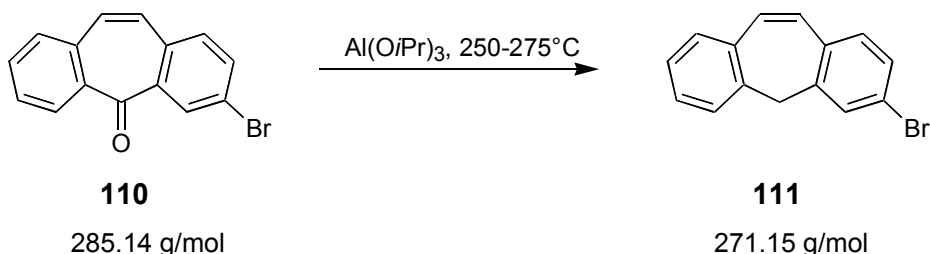
**<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 106.1, 107.4 (2 Olefin-CH), 123.2, 129.1, 130.4, 130.6, 131.0, 132.3, 132.4, 132.9, 134.9, 138.1, 138.3, 139.7 (Ar-C), 191.4 (Carbonyl-C)

**MS (EI):**  $m/z = 286, 284 [M]^+ (100), 258, 256 [M-CO]^+ (85), 207 [M-Br]^+ (5), 176 [M-CO-Br]^+ (55), 151 (15), 88 (10)$

**HR-MS (EI):** 283.983 (berechnet für  $C_{15}H_9BrO$ : 283.9836)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu} = 1718 (m), 1617 (s), 1597 (m), 1580 (s), 1560 (m), 1477 (m), 1328 (m), 1276 (m), 835 (s), 823 (m), 728 (m) \text{ cm}^{-1}$

**3-Bromo-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten** [WOW 39.7]



5-Bromdibenzosuberone (**110**, 0.50 g, 1.75 mmol) wurde mit Aluminiumisopropanolat (1.07 g, 5.26 mmol) innig verrieben und für 3 h unter Argon bei einer Temperatur zwischen 250 und 275 °C im Sandbad geschmolzen, bis das Reaktionsgemisch schließlich fest wurde. Die abgekühlte Schmelze wurde mit 2 N Salzsäure (15 mL) versetzt und die Suspension für 1 h gerührt. Die wässrige Phase wurde dann mit Dichlormethan ( $5 \times 20 \text{ mL}$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, und man erhielt Verbindung **111** als gelben kristallinen Feststoff (0.42 g, 1.57 mmol, 89 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.59 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/Dichlormethan = 5/1)

**Smp.:** 128-129 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.67 (s, 2H, Bibenzyl- $\text{CH}_2$ ), 6.93 (d, 1H,  $^3J$  = 11.6 Hz, Olefin- $\text{CH}$ ), 7.03 (d, 1H,  $^3J$  = 11.6 Hz, Olefin- $\text{CH}$ ), 7.10-7.35 (m, 7H, Ar- $\text{CH}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 41.1 (Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 126.3, 127.9, 128.15, 128.17, 128.7, 129.02, 129.04, 129.5, 130.3, 130.4, 130.63, 130.64, 132.1 (Olefin-C, Ar-C)

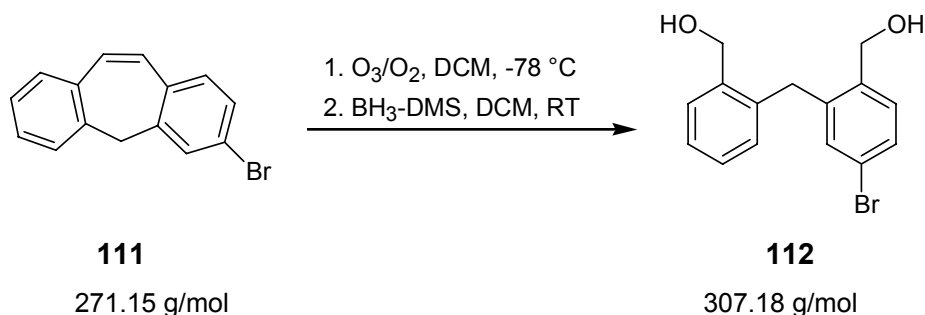
**MS (EI):**  $m/z$  = 272, 270  $[\text{M}]^+$  (100), 191  $[\text{M}-\text{Br}]^+$  (40), 163 (5), 95 (10), 82 (5)

**HR-MS (EI):** 270.004 (berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}$ : 270.0044)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 2959 (w), 1653 (w), 1583 (m), 1483 (m), 1420 (m), 1076 (w), 906 (m), 836 (s), 812 (m), 794 (m), 765 (m), 732 (s), 512 (m)  $\text{cm}^{-1}$

EA:	C	H	N
berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}$ [%]	66.44	4.09	-
gefunden [%]	66.45	4.10	-

### 5-Brom-2,2'-bis(hydroxymethyl)diphenylmethan [WOW 91.3]



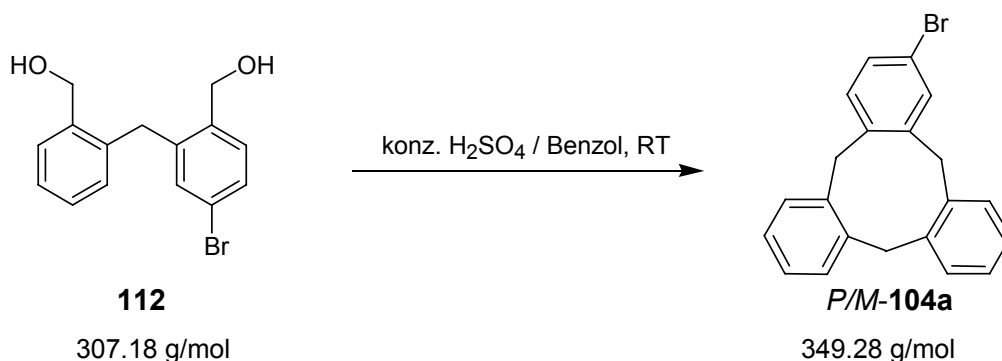
Durch eine Lösung des 4-Bromdibenzosuberens (**111**, 0.42 g, 1.55 mmol) in trockenem Dichlormethan (15 mL) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  für 2 h ein  $\text{O}_2/\text{O}_3$ -Gasstrom geleitet. Nach etwa 20 min verfärbte sich die Lösung grün-blau. Zum Austreiben noch gelösten Ozons wurde

nach Beendigung der Reaktion bei RT für 15 min ein reiner Argon-Gasstrom durchgeleitet. Zu der gelben Reaktionslösung wurde anschließend bei RT langsam eine 1 M Boran-Dimethylsulfid-Lösung in Dichlormethan (6.20 mL, 6.20 mmol) zugetropft und für 24 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden zur Zersetzung überschüssigen Borans langsam unter starkem Schäumen wässriges Ethanol (10 mL) und dann 5%-ige Salzsäure (0.5 mL) zugesetzt und für 1 h gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe festen Natriumhydrogencarbonats auf etwa 5 bis 6 eingestellt, die Reaktionslösung anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt, und man erhielt Verbindung **112** als farblosen Feststoff (0.42 g, 1.36 mmol, 88 %).

<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.48 (SiO <sub>2</sub> , Dichlormethan/Essigsäureethylester = 1/1)
<b>Smp.:</b>	109-110 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 3.97 (s, 2H, Bibenzyl-CH <sub>2</sub> ), 4.44 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> -OH), 4.46 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> -OH), 5.14 (t, 1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 5.5 Hz, Benzyl-CH <sub>2</sub> -OH), 5.23 (t, 1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 5.5 Hz, Benzyl-CH <sub>2</sub> -OH), 6.80-7.45 (m, 7H, Ar-CH)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 33.3 (Bibenzyl-CH <sub>2</sub> ), 60.3, 60.9 (Benzyl-CH <sub>2</sub> -OH), 119.9, 126.5, 127.1, 127.3, 129.0, 129.1, 129.2, 131.3, 136.7, 140.0, 140.37, 140.4 (Ar-C)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 290, 288 [M-H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup> (5), 272, 270 [M-2H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup> (20), 259, 257 [M-H <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> OH] <sup>+</sup> (10), 209 (25), 191 (30), 178 (100), 165 (25), 152 (10), 91 (25)
<b>HR-MS (EI):</b>	288.014 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub> - H <sub>2</sub> O: 288.015)
<b>IR (CsI):</b>	$\tilde{\nu}$ = 3313 (s, br), 2922 (m, br), 1593 (m), 1478 (m), 1445 (s), 1399 (m), 1049 (s), 1017 (s), 1007 (s), 754 (s) cm <sup>-1</sup>

**EA:**

	C	H	N
berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub> [%]	58.65	4.92	-
gefunden [%]	58.75	4.82	-

***P/M*-2-Bromo-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen** [WOW 95.1]

Zu einer Vorlage aus Benzol (20 mL) und konz. Schwefelsäure (20 mL) wurde mit einem Präzisionstropftrichter langsam über einen Zeitraum von 30 h eine Lösung des Diols **112** (305 mg, 0.99 mmol) in Benzol (100 mL) zugetropft und anschließend für weitere 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (150 mL) gegossen und mit Dichlormethan (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL), Wasser (100 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **104a** als farbloses kristallines Pulver (225 mg, 0.65 mmol, 65 %).

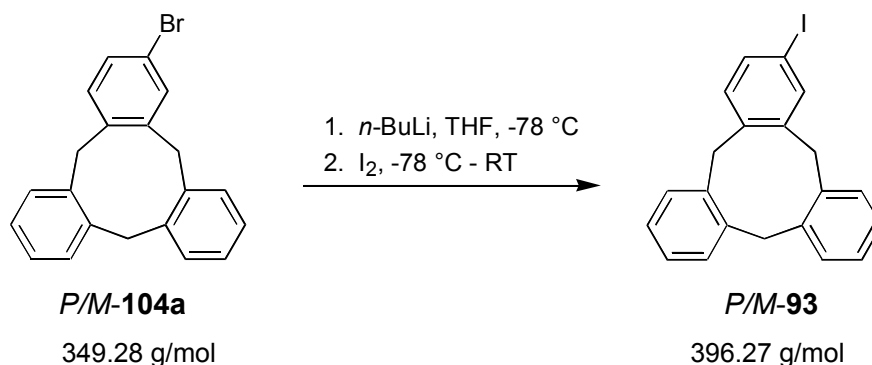
**R<sub>f</sub>:**0.42 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 20/1)**Smp.:**

230 °C



<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(500 MHz, Benzol- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 3.20-3.45 (3×d, 3H, $^2J$ = 11.0-13.0 Hz, 3 Benzyl-CHH), 4.30-4.45 (3×d, 3H, $^2J$ = 13.0 Hz, 3 Benzyl-CHH), 6.75-7.20 (m, 10H, Ar-CH), 7.39 (d, 1H, $^4J$ = 2.2 Hz, Ar-CH)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(126 MHz, Benzol- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 36.6, 36.8, 37.1 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 120.6 (Ar-C-Br), 127.1, 127.25, 127.29, 127.3, 130.1, 130.2 (2×C), 130.3, 130.4, 132.0, 132.9, 138.7, 138.8, 139.2, 139.6, 139.8, 142.0 (Ar-C)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ = 350, 348 [M] <sup>+</sup> (60), 335, 333 [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (10), 269 [M-Br] <sup>+</sup> (45), 252 (25), 191 (20), 178 (100), 165 (15), 126 (5), 91 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	348.051 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Br: 348.051)
<b>IR (CsI):</b>	$\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 3018 (m), 2929 (m), 1586 (w), 1492 (m), 1482 (s), 1476 (s), 1447 (m), 1104 (m), 778 (m), 751 (s), 720 (s) cm <sup>-1</sup>
<b>X-Ray:</b>	Messtemperatur und Wellenlänge: 293(2) K, 0.71073 Å; Kristallklasse und Raumgruppe: monoklin, P21/n; Elementarzelle und Volumen: $a = 9.542(1)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ , $b = 35.370(1)$ Å, $\beta = 98.69(1)^\circ$ , $c = 4.679(1)$ Å, $\gamma = 90^\circ$ , 1561.0(4) Å <sup>3</sup> ; Z: 4; errechnete Dichte: 1.486 g/cm <sup>3</sup> ; Absorptionskoeffizient: 2.627 mm <sup>-1</sup> ; F(000): 712; Kristallgröße: 0.20 × 0.20 × 0.15 mm; $\Theta$ -Bereich der Datensammlung: 2.23 - 26.99°; Index-Bereich: -12 ← $h$ ← 12, -45 ← $k$ ← 45, -4 ← $l$ ← 4; gesammelte Reflexe: 7110; unabhängige Reflexe: 2693 [R(int) = 0.0638]; Verfeinerung: Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup> ; Daten / Restraints / Parameter: 2693 / 0 / 261; Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> : 1.093; endgültige R-Indizes [I > 2 $\sigma$ (I)]: R1 = 0.0762, wR2 = 0.1805; beobachtete Reflexe [I > 2 $\sigma$ (I)]: 1512; R-Indizes: R1 = 0.1404, wR2 = 0.2135; Restelektronendichte: 0.637 und -0.503 eÅ <sup>-3</sup>

<b>EA:</b>	C	H	N
berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Br [%]	72.22	4.91	-
gefunden [%]	72.11	4.91	-

***P/M-2-Iodo-10,15-dihydro-5H-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen*** [WOW 99.3]

Zu einer Lösung des Bromcyclotribenzylens **104a** (930 mg, 2.66 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (93 mL) wurde bei -78 °C unter Argon-Atmosphäre langsam *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 5.0 mL, 8.0 mmol) mit Hilfe einer Spritze zugetropft und die Lösung für 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde elementares Iod (2.03 g, 8.0 mmol, getrocknet über Phosphorpentoxid) in einer Portion im Argon-Gegenstrom zugegeben, für 10 min bei -78 °C gerührt und dann das Kühlbad entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende rotbraune Öl wurde in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und mit einer ges. Natriumhydrogensulfit-Lösung (3 × 100 mL) bis zur Entfärbung gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **93** als farbloses kristallines Pulver (784 mg, 1.98 mmol, 75 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Aceton = 20/1)

**Smp.:** 214-215 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.65-3.80 (3×d, 3H, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, 3 Benzyl-CHH), 4.75-4.85 (3×d, 3H, <sup>2</sup>*J* = 13.0 Hz, 3 Benzyl-CHH), 7.05-7.15 (m, 5H, Ar-CH), 7.25-7.40 (m, 5H, Ar-CH), 7.69 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, Ar-CH)

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 36.7, 37.1 (3 Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 92.0 (Ar-C-I), 118.8, 127.1, 127.17, 127.2, 127.3, 129.9, 130.1, 130.2, 131.9, 135.9, 138.6, 138.7, 138.8, 139.2, 139.4, 139.5, 141.8 (Ar-C)

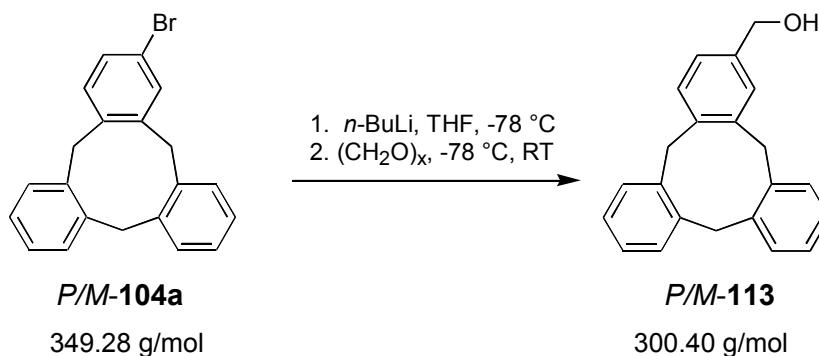
**MS (EI):**  $m/z$  = 396  $[\text{M}]^+$  (85), 381  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (10), 318 (10), 305  $[\text{M}-\text{Benzyl}]^+$  (15), 269  $[\text{M}-\text{I}]^+$  (30), 252 (20), 239 (10), 191 (20), 178 (100), 152 (10), 126 (15), 91 (35)

**HR-MS (EI):** 396.038 (berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{I}$ : 396.0375)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3057 (w), 3017 (m), 2928 (w), 2362 (w), 1475 (s), 1445 (w), 1099 (m), 749 (m), 718 (s)  $\text{cm}^{-1}$

**X-Ray:** Messtemperatur und Wellenlänge: 293(2) K, 0.71073 Å; Kristallklasse und Raumgruppe: monoklin, P21/n; Elementarzelle und Volumen:  $a = 4.669(1)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 36.311(1)$  Å,  $\beta = 99.00(1)^\circ$ ,  $c = 9.544(1)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $1598.1(4)$  Å<sup>3</sup>; Z: 4; errechnete Dichte: 1.647  $\text{g}/\text{cm}^3$ ; Absorptionkoeffizient: 1.998  $\text{mm}^{-1}$ ; F(000): 784; Kristallgröße: 0.15 × 0.15 × 0.12 mm;  $\Theta$ -Bereich der Datensammlung: 2.23 – 27.52°; Index-Bereich:  $-6 \leftarrow h \leftarrow 5$ ,  $-47 \leftarrow k \leftarrow 47$ ,  $-12 \leftarrow l \leftarrow 12$ ; gesammelte Reflexe: 6682; unabhängige Reflexe: 3552 [ $R(\text{int}) = 0.0141$ ]; Verfeinerung: Full-matrix least-squares on  $F^2$ ; Daten / Restraints / Parameter: 3552 / 0 / 268; Goodness-of-fit on  $F^2$ : 1.059; endgültige R-Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]:  $R1 = 0.0348$ ,  $wR2 = 0.0838$ ; beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ]: 2842; R-Indizes:  $R1 = 0.0479$ ,  $wR2 = 0.0896$ ; Restelektronendichte: 0.637 und  $-0.882$   $\text{e}\text{\AA}^{-3}$

EA:	C	H	N
berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{I}$ [%]	63.65	4.32	-
gefunden [%]	64.03	4.40	-

***P/M*-2-Hydroxymethyl-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen [WOW 110.2]**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde 2-Brom-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]-cyclononen (**104a**, 100 mg, 0.29 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (20 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 0.27 mL, 0.43 mmol) mit Hilfe einer Spritze langsam zugetropft. Nach 15-minütigem Rühren der Lösung bei -78°C wurde in einer Portion Paraformaldehyd (86 mg, 2.86 mmol, getrocknet über Phosphorpentoxid) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Nach Entfernen des Kühlbades wurde das Reaktionsgemisch für weitere 2 h gerührt, wobei es sich bis auf RT erwärmte. Nach vorsichtiger Zugabe von 5 %-iger Salzsäure (20 mL) wurde das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende wässrige Suspension wurde mit Dichlormethan/Ethanol = 2/1 (5 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **113** als farbloses kristallines Pulver (50 mg, 0.17 mmol, 58 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.72 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Essigester = 5/1)

**Smp.:** 220 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.70-3.80 (m, 3H, 3 Benzyl-CHH), 4.56 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>OH), 4.85-4.95 (m, 3H, 3 Benzyl-CHH), 5.28 (s, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 7.05-7.10 (m, 5H, Ar-CH), 7.30-7.40 (m, 6H, Ar-CH)

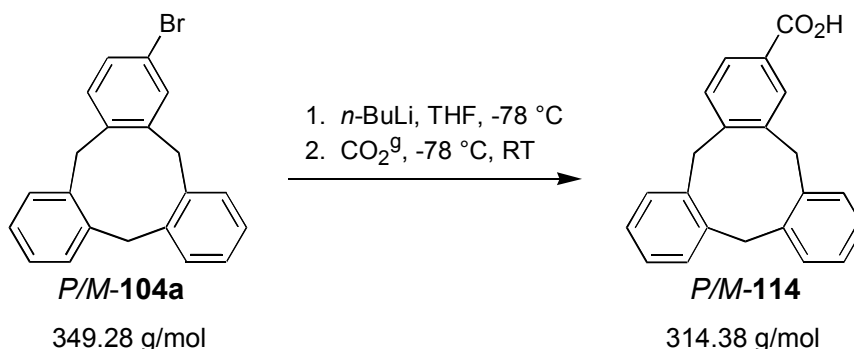
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 36.9, 37.0, 37.1 (3 Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 65.2 (Benzyl- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 125.8, 127.0, 127.03, 127.04, 128.8, 130.0, 130.08, 130.09, 130.1, 130.3, 139.1, 139.3, 139.37, 139.38, 139.46, 139.5, 139.6 (Ar-C)

**MS (EI):**  $m/z$  = 300  $[\text{M}]^+$  (30), 282  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (5), 269  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$  (35), 252 (10), 191 (25), 178 (100), 165 (15), 91 (30)

**HR-MS (EI):** 300.152 (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}$ : 300.1514)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu}$  = 3317 (w, br), 3057 (w), 3017 (w), 2926 (w), 2362 (w), 1494 (m), 1475 (m), 1445 (m), 1095 (w), 1029 (m), 742 (s), 721 (s)  $\text{cm}^{-1}$

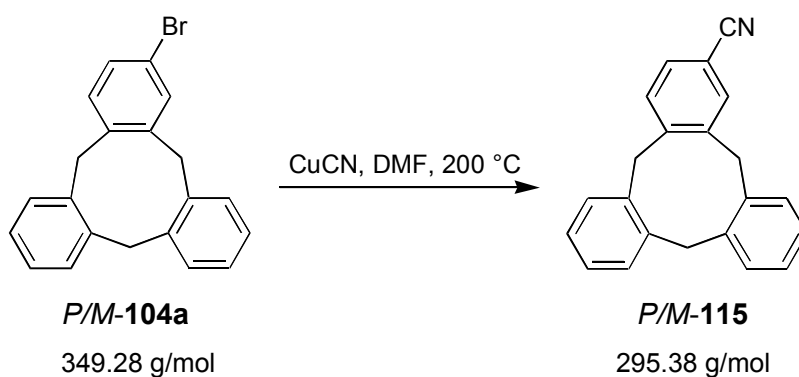
***P/M*-2-Carboxy-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen [WOW 111.2]**



In einem ausgeheizten Kolben mit Gaszuleitung wurde 2-Carboxy-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen (**104a**, 175 mg, 0.50 mmol) unter Argon-Atmosphäre in abs. Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (1.6 M in *n*-Hexan, 1.6 mL, 2.5 mmol) mit Hilfe einer Spritze langsam zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde trockenes  $\text{CO}_2$ -Gas durch die Lösung geleitet und für weitere 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, bevor das Kühlbad entfernt wurde. Nach Erwärmen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur bei gleichbleibendem  $\text{CO}_2$ -Strom wurde die klare Lösung mit 5 %-iger Salzsäure (25 mL) versetzt und das Tetrahydrofuran im Vakuum entfernt. Die zurückbleibende wässrige Phase wurde mit Dichlormethan/Ethanol = 2/1 ( $5 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum bis zur

Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **114** als farbloses kristallines Pulver (123 mg, 0.39 mmol, 78 %).

<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.65 (SiO <sub>2</sub> , Dichlormethan/Essigester = 7/1 + 1 mL Eisessig pro 1 L)
<b>Smp.:</b>	> 300 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 3.70-3.85 (m, 3H, 3 Benzyl-CHH), 4.92-5.05 (m, 3H, 3 Benzyl-CHH), 7.05-7.15 (m, 4H, Ar-CH), 7.40-7.65 (m, 6H, Ar-CH), 8.01 (d, 1H, <sup>4</sup> <i>J</i> = 1.5 Hz, Ar-CH), 12.77 (bs, 1H, CO <sub>2</sub> H)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 36.0, 36.1, 36.2 (3 Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 126.9, 127.0, 127.1, 127.7, 129.3, 130.1, 130.28, 130.3, 130.6, 131.3, 139.1, 139.5, 140.0, 140.1, 140.3, 145.1 (Ar-C), 167.3 (CO <sub>2</sub> H)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 314 [M] <sup>+</sup> (30), 299 [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (5), 269 [M-CO <sub>2</sub> H] <sup>+</sup> (20), 252 (15), 236 (15), 223 [M-Benzyl] <sup>+</sup> (20), 191 (15), 178 (100), 165 (15), 126 (10), 91 (25)
<b>HR-MS (EI):</b>	314.132 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> : 314.1306)
<b>IR (CsI):</b>	$\tilde{\nu}$ = 3019 (m, br), 2926 (m, br), 2668 (w, br), 1695 (s), 1612 (m), 1574 (m), 1476 (m), 1432 (m), 1304 (s), 1280 (m), 1093 (m), 949 (w), 750 (m), 721 (s) cm <sup>-1</sup>

***P/M*-2-Cyano-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen** [WOW 113.1]

In einem druckdicht verschließbaren dickwandigen 20 mL-Glas wurde 2-Brom-10,15-dihydro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]cyclononen (**104a**, 50 mg, 0.14 mmol) und Kupfer(I)-cyanid (39 mg, 0.43 mmol) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) für 15 h auf 195 bis 200 °C erhitzt. Die braune Suspension wurde nach dem Abkühlen mit Wasser (20 mL) versetzt und im Anschluss mit Dichlormethan (6 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt, zur Entfernung des *N,N*-Dimethylformamids mit ges. Natriumchlorid-Lösung (3 × 20 mL) gewaschen und schließlich bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt Verbindung **115** als farbloses kristallines Pulver (39 mg, 0.13 mmol, 92 %).

**R<sub>f</sub>:** 0.75 (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/*n*-Hexan = 5/1)

**Smp.:** 258-259 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.70-3.80 (m, 3H, 3 Benzyl-CHH), 4.80-4.95 (3×d, 3H, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, 3 Benzyl-CHH), 7.10-7.15 (m, 4H, Ar-CH), 7.30-7.50 (m, 6H, Ar-CH), 7.65 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, Ar-CH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.8, 37.1, 37.2 (3 Benzyl-CH<sub>2</sub>), 110.7 (Ar-C-CN), 118.9 (C-CN), 127.3, 127.4, 127.6, 129.9, 130.27, 130.32, 130.34, 130.9, 133.9, 137.8, 138.1, 139.4, 139.5, 140.8, 144.9 (Ar-C)

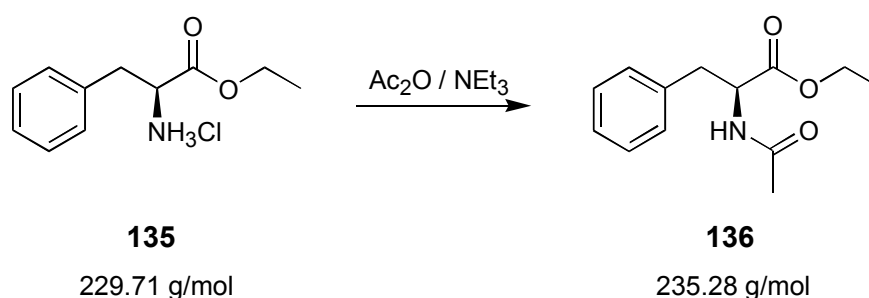
**MS (EI):**  $m/z = 295 [M]^+$  (45),  $280 [M-CH_3]^+$  (20), 264 (5), 253 (5), 217 (40), 204  $[M-Benzy]^+$  (100), 178 (45), 165 (10), 126 (10), 91 (15)

**HR-MS (EI):** 295.136 (berechnet für  $C_{22}H_{17}N$ : 295.1361)

**IR (CsI):**  $\tilde{\nu} = 3061$  (w), 3019 (w), 2925 (w), 2362 (w), 2229 (m), 1490 (m), 1477 (m), 1445 (m), 1095 (m), 756 (m), 724 (s)  $cm^{-1}$

## 7.5 Synthese der nicht-natürlichen Aminosäure Cyclotribenzylalanin und des Peptidrezeptors

**N-Acetyl-L-Phenylalaninethylester** [WOW 66.2]<sup>[212]</sup>

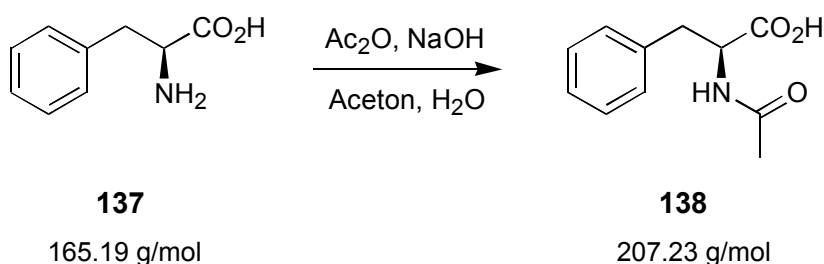


Essigsäureanhydrid (2.50 mL, 26.12 mmol) wurde langsam zu einer Suspension des Phenylalaninethylester-Hydrochlorids (**135**, 5.0 g, 21.77 mmol) in Dichlormethan (30 mL) zutropft. Anschließend wurde Triethylamin (6.10 mL, 43.53 mmol) zu der Reaktionslösung zugegeben, wobei das Dichlormethan zu sieden begann. Aus der dabei zunächst entstehenden klaren Lösung fiel bald wieder ein farbloser Niederschlag aus. Nach Abkühlen bis auf RT wurde für weiter 3 h bei RT gerührt. Die entstandene klare Lösung wurde mit Wasser (30 mL), 5 %-iger Salzsäure (30 mL), ges. Natriumcarbonat-Lösung (30 mL) und Wasser (30 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Man erhielt Verbindung **136** als farblosen Feststoff (4.81 g, 20.44 mmol, 94 %).



<b>Smp.:</b>	84-85 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 1.08 (t, 3H, $^3J$ = 7.0 Hz, Ethylester-CH <sub>3</sub> ), 1.78 (s, 3H, Acetyl-CH <sub>3</sub> ), 2.80-3.00 (m, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 4.01 (q, 2H, $^3J$ = 7.0 Hz, Ethylester-CH <sub>2</sub> ), 4.35-4.45 (m, 1H, Amino-CH), 7.15-7.30 (m, 5H, Ar-CH), 8.31 (d, 1H, $^3J$ = 7.7 Hz, Amid-NH)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ = 14.2 (Ethylester-CH <sub>3</sub> ), 22.4 (Acetyl-CH <sub>3</sub> ), 37.1 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 53.9 (Amino-CH), 60.7 (Ethylester-CH <sub>2</sub> ), 126.8, 128.5, 129.3, 137.4 (Ar-C), 169.7 (CONHR), 172.0 (CO <sub>2</sub> Et)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ = 235 [M] <sup>+</sup> (5), 176 [M-NHAc] <sup>+</sup> (80), 162 [M-CO <sub>2</sub> Et] <sup>+</sup> (20), 148 (25), 131 (45), 120 (100), 102 (95), 91 (70), 74 (20), 65 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	235.121 (berechnet für C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> : 235.1208)
<b>IR (ATR):</b>	$\tilde{\nu}$ = 3330 (m), 2921 (w), 1743 (s), 1646 (s), 1532 (s), 1373 (m), 1219 (s), 1178 (s), 1022 (m), 749 (m) cm <sup>-1</sup>

***N*-Acetyl-*L*-Phenylalanin** [WOW 77.2]<sup>[213]</sup>



*L*-Phenylalanin (**137**, 3.0 g, 18.16 mmol) wurde bei RT zu einer Lösung von Natriumhydroxid (1.45 g, 36.32 mmol) in Wasser/Aceton = 3/1 (160 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Auflösung des Niederschlags gerührt. Anschließend wurde langsam Essigsäureanhydrid (1.90 mL, 19.98 mmol) bei RT zugetropft und für 1 h gerührt.

Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das verbleibende wässrige Reaktionsgemisch durch Zugabe festen Natriumhydrogencarbonats bis auf pH = 9 gebracht und dann mit Essigsäureethylester ( $3 \times 60$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure bis auf pH = 2 angesäuert und mit Chloroform/Ethanol = 2/1 ( $4 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Man erhielt Verbindung **138** als farblosen Feststoff (3.43 g, 16.55 mmol, 91 %).

**Smp.:** 157-158 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.77 (s, 3H, Acetyl- $\text{CH}_3$ ), 2.75-3.10 (m, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 4.35-4.45 (m, 1H, Amino- $\text{CH}$ ), 7.15-7.30 (m, 5H, Ar- $\text{CH}$ ), 8.17 (d,  $^3J$  = 8.31 Hz, 1H, CONH), 12.61 (s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 22.5 (Acetyl- $\text{CH}_3$ ), 37.0 (Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 53.7 (Amino- $\text{CH}$ ), 126.6, 128.3, 129.2, 137.9 (Ar-C), 169.4 (CONHR), 173.3 ( $\text{CO}_2\text{H}$ )

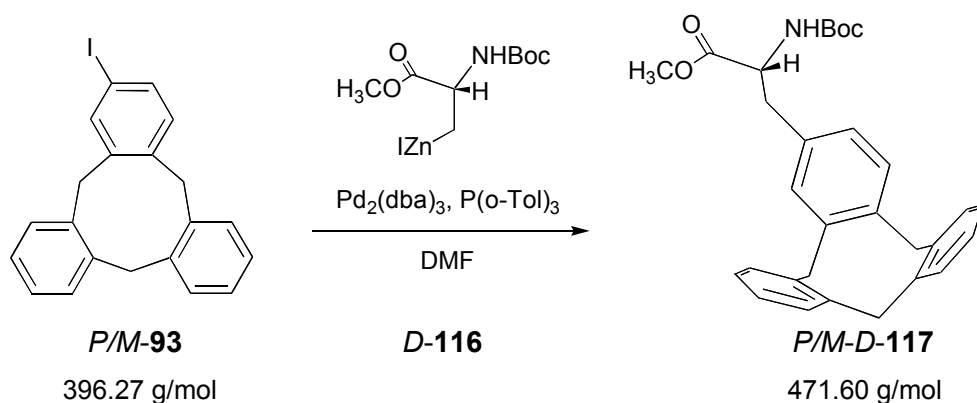
**MS (EI):**  $m/z$  = 207  $[\text{M}]^+$  (5), 163  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}]^+$  (5), 148 (65), 120 (30), 91 (100), 74 (35), 65 (40)

**HR-MS (EI):** 207.089 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : 207.0895)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3326 (w, br), 3283 (w, br), 2917 (w), 1718 (m), 1652 (s), 1540 (s), 1374 (m), 1224 (w), 1123 (w), 1030 (w), 699 (m)  $\text{cm}^{-1}$

***N*-Boc-*P/M*-Cyclotribenzylen-*D*-alaninmethylester (*N*-Boc-*P/M-D*-Ctb-OMe)**

[WOW 109.4]



Eine Suspension aus Zink-Staub (900 mg, 13.776 mmol) und 1,2-Dibromethan (58  $\mu$ L, 0.675 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (1.50 mL) wurde in einer Argon-Atmosphäre unter gutem Rühren fünfmal mit einer Heißluftpistole auf etwa 110 °C erhitzt und jeweils wieder bis Erreichen der RT stehen gelassen. Anschließend wurde Trimethylsilylchlorid (18  $\mu$ L, 0.142 mmol) zugegeben und für weitere 30 min bei RT gerührt. Zu dem auf diese Weise aktivierten Zink-Staub wurde mit Hilfe einer Spritze eine Lösung von *N*-Boc-*D*-iodoalaninmethylester (741 mg, 2.25 mmol) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (1.0 mL) zuge-  
 tropft und für 1 h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurde dann zunächst das Iod-  
 cyclotribenzylen **93** (892 mg, 2.25 mmol) und dann in einer Portion der Palladium-  
 Katalysator (60 mg, 0.066 mmol) sowie Tritolylphosphan (66 mg, 0.217 mmol) im Argon-  
 Gegenstrom zugegeben und bei RT gerührt. Nach 10 min wurde zusätzliches *N,N*-Dimethyl-  
 formamid (1.50 mL) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wurde Essigsäureethylester (75 mL)  
 zugegeben, über eine Glasfritte (G4) abfiltriert und mit zusätzlichem Essigsäureethylester  
 nachgewaschen. Das organische Filtrat wurde mit Wasser (2  $\times$  50 mL) und ges. Natrium-  
 chlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der zurück-  
 bleibende braune Feststoff wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO<sub>2</sub>, Dichlor-  
 methan/Essigsäureethylester = 25/1 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL, R<sub>f</sub> = 0.47). Man erhielt  
 Verbindung **117** als farblosen kristallinen Feststoff (791 mg, 1.68 mmol, 75 %).

**Smp.:** 157-158 °C

Da es sich bei der untersuchten Probe um ein Gemisch aus zwei Diastereomeren handelt und zudem die Carbat-Schutzgruppe bei Raumtemperatur in zwei konformationsisomeren Formen (cis/trans) vorliegt, werden in den NMR-Spektren insgesamt vier Signalsätze beobachtet, von denen je zwei die gleiche Intensität aufweisen:

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.36, 1.41, 1.45, 1.48 (4×s, 9H, 4 *tert*-Butylester- $\text{CH}_3$ ), 2.96-3.05 (m, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.60, 3.66, 3.73, 3.75 (4×s, 3H, 4 Methylester- $\text{CH}_3$ ), 3.69-3.78 (m, 3H, Benzyl- $\text{CHH}$ ), 4.45-4.55 (m, 1H, Amido- $\text{CH}$ ), 4.84-4.89 (m, 3H, Benzyl- $\text{CHH}$ ), 6.83-7.44 (m, 11H, Ar- $\text{CH}$ )

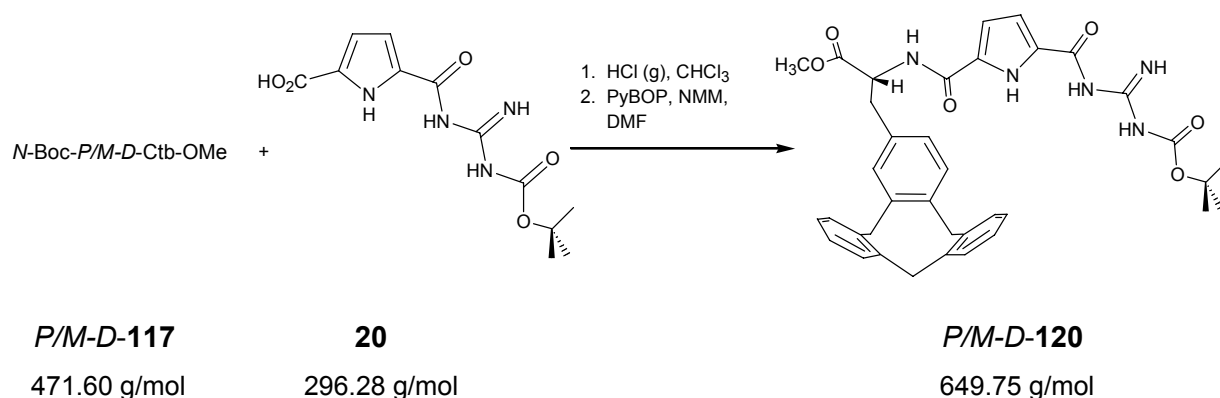
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.2, 28.3, 30.9 (*tert*-Butylester- $\text{CH}_3$ ), 36.8, 37.1, 37.2 (Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 52.1, 52.2 (Amido- $\text{CH}$ , Methylester- $\text{CH}_3$ ), 126.9, 127.0, 127.8, 127.9, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.3, 130.9, 131.0, 134.4, 134.5, 138.1, 138.2, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.6 (Ar-C), 172.3 (Guanidinium-CN, Carbonyl-CO)

**MS (EI):**  $m/z$  = 471  $[\text{M}]^+$  (5), 415  $[\text{M-Isobuten}]^+$  (10), 397 (10), 354 (75), 312 (20), 283 (90), 191 (30), 179 (75), 88 (35), 57 (100)

**HR-MS (EI):** 471.240 (berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ : 471.241)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3336 (bm), 2982 (bw), 1738 (m), 1692 (s), 1593 (s), 1527 (s), 1488 (w), 1444 (w), 1364 (m), 1251 (w), 1168 (m), 1061 (w), 1018 (w), 746 (w), 719 (s), 630 (w), 612 (s), 605 (s)  $\text{cm}^{-1}$

<b>EA:</b>	C	H	N
berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ [%]	76.41	7.05	2.97
gefunden [%]	76.32	7.00	3.01

***N*-Boc-CBS-NH-*P/M-D*-Ctb-OMe [WOW 118.3]**

Durch eine Lösung der geschützten Aminosäure **117** (500 mg, 1.06 mmol) in Chloroform (50 mL) wurde bei 0 °C für 45 min ein Chlorwasserstoff-Gasstrom geleitet. Bereits nach kurzer Zeit begann ein farbloser Feststoff aus der Lösung auszufallen. Zur Entfernung noch gelösten Chlorwasserstoffs wurde anschließend für 15 min ein Argon-Strom durch die Suspension geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und der zurückbleibende farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Die entschützte Aminosäure (DC-Kontrolle: SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol = 5/1 + 3 Tr. Eisessig, R<sub>f</sub> = 0.65) wurde anschließend zusammen mit der *N*-Boc-Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **20** (314 mg, 1.06 mmol), PyBOP (552 mg, 1.06 mmol) und *N*-Methylmorpholin (0.50 mL, 4.55 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) gelöst und in einer Argon-Atmosphäre bei RT über Nacht gerührt. Die gelbliche Reaktionslösung wurde dann mit Wasser (50 mL) versetzt und mit Chloroform (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 1 M Natriumhydrogensulfat-Lösung (1 × 100 mL), einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 × 100 mL), Wasser (1 × 200 mL) und einer ges. Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der zurückbleibende gelbe schaumige Feststoff wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Ethylacetat = 6/1 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL, R<sub>f</sub> = 0.35) gereinigt. Man erhielt Verbindung **120** als farbloses kristallines Pulver (411 mg, 0.63 mmol, 60 %).

**Smp.:**                      198 °C (Braunfärbung)

Da es sich bei der untersuchten Probe um ein Gemisch aus zwei Diastereomeren handelt, werden in den NMR-Spektren zwei Signalsätze gleicher Intensität beobachtet:

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.43, 1.44 (2×s, 9H, 2 *tert*-Butylester- $\text{CH}_3$ ), 3.03-3.12 (m, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.62, 3.67 (2×s, 3H, 2 Methylester- $\text{CH}_3$ ), 3.55-3.75 (m, 3H, Benzyl- $\text{CHH}$ ), 4.81-4.85 (m, 3H, Benzyl- $\text{CHH}$ ), 5.00 (m, 1H, Amido- $\text{CH}$ ), 6.40-6.45 (m, 2H, Pyrrol- $\text{CH}$ ), 6.81-7.34 (m, 11H, Ar- $\text{CH}$ ), 8.47 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ), 8.94 (bs, 2H,  $\text{NH}$ ), 10.16 (bs, 1H,  $\text{NH}$ )

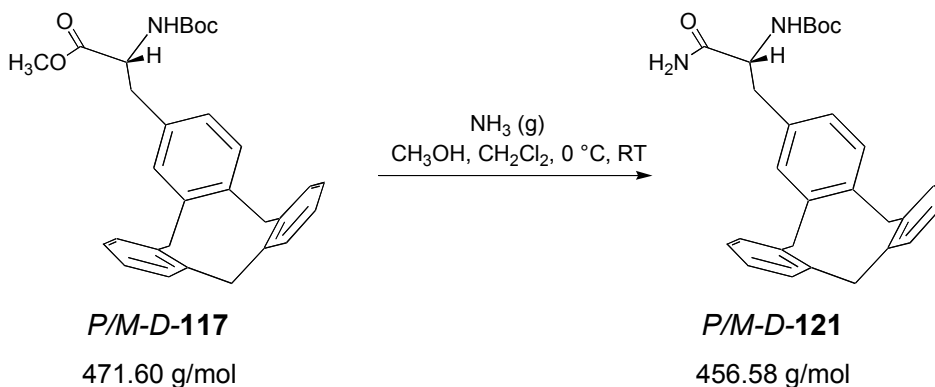
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.9 (*tert*-Butylester- $\text{CH}_3$ ), 36.8, 36.9, 37.7, 37.2, 37.3, 37.4 (Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 52.3, 52.4, 52.9, 53.0 (Amido- $\text{CH}$ , Methylester- $\text{CH}_3$ ), 110.7, 110.8, 110.9, 111.0, 113.9, 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.9, 129.9, 130.0, 130.1, 130.3, 130.4, 131.0, 134.1, 134.2, 138.3, 138.4, 138.5, 139.1, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.6, 139.7, 139.8, 139.9 (Pyrrol- $\text{C}$ , Ar- $\text{C}$ ), 158.6, 159.9, 171.7, 171.8 (Guanidinium- $\text{CN}$ , Carbonyl- $\text{CO}$ )

**MS (pos. ESI):**  $m/z$  = 688  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (10), 672  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100), 572 (5), 545 (20), 515 (30)

**HR-MS (pos. ESI):** 672.279 (berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6 + \text{Na}^+$ : 672.2798)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3378 (bw), 3262 (bw), 2920 (m), 2851 (w), 1726 (s), 1632 (s), 1541 (s), 1464 (m), 1333 (m), 1297 (m), 1239 (s), 1147 (s), 1095 (w), 1047 (w), 840 (w), 780 (w), 752 (w), 721 (m)  $\text{cm}^{-1}$

***N*-Boc-*P/M*-Cyclotribenzylen-*D*-alaninamid (*N*-Boc-*P/M-D*-Ctb- $\text{NH}_2$ ) [WOW 127.2]**



Durch eine Lösung des geschützten Aminosäuremethylesters **117** (900 mg, 1.91 mmol) in Methanol/Chloroform = 2/1 (150 mL) wurde bei 0 °C für 1 h ein Ammoniak-Gasstrom geleitet und anschließend im verschlossenen Kolben für 4 d bei RT gerührt. Dabei wurde alle 24 h erneut für jeweils 10 min bei 0 °C Ammoniak-Gas durch die Reaktionslösung geleitet. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle: SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol = 20/1 + 3 Tr. Triethylamin, R<sub>f</sub> = 0.48) wurde zur Entfernung noch gelösten Ammoniaks für 1 h bei RT ein kräftiger Argon-Strom durch die Reaktionslösung geleitet. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum erhielt man Verbindung **121** als farblosen Feststoff (870 mg, 1.91 mmol, quantitativ).

**Smp.:** 268-269 °C

Da es sich bei der untersuchten Probe um ein Gemisch aus zwei Diastereomeren handelt und zudem die Carbat-Schutzgruppe bei Raumtemperatur in zwei konformationsisomeren Formen (cis/trans) vorliegt, werden in den NMR-Spektren insgesamt vier Signalsätze beobachtet, von denen je zwei die gleiche Intensität aufweisen:

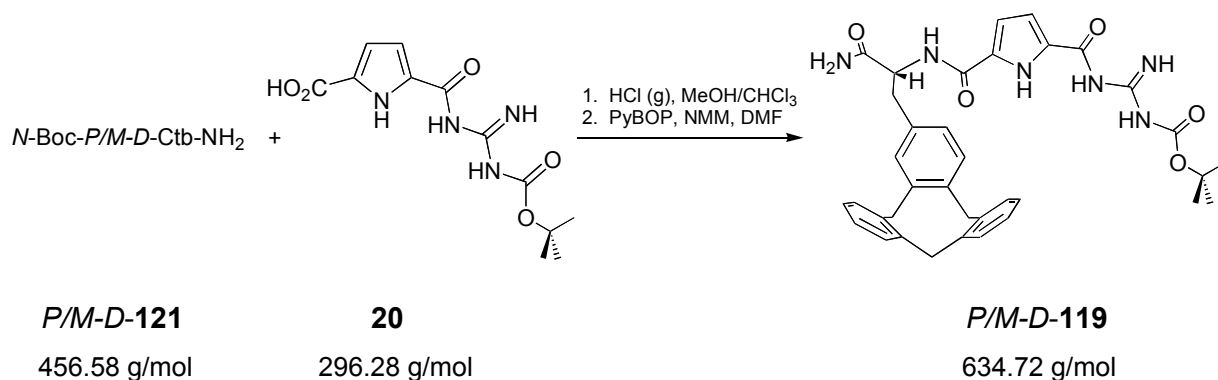
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.12, 1.18, 1.29, 1.31 (4×s, 9H, 4 *tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 2.56-2.85 (m, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 3.59-3.71 (m, 3H, Benzyl-CHH), 3.98-4.2 (m, 1H, Amido-CH), 4.86-4.95 (m, 3H, Benzyl-CHH), 6.67, 6.76 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 7.95 Hz, 4 NH), 6.93-7.44 (m, 11H, Ar-CH)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 28.3, 28.4 (*tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 35.9, 36.2, 36.4, 37.0, 37.1, 37.2 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 55.5, 55.6 (Amido-CH), 78.0, 78.1 (*tert*-Butyl-C), 126.7, 126.8, 126.9, 127.5, 127.8, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.3, 130.6, 131.0, 136.6, 136.8, 137.8, 139.2, 139.4, 139.8, 139.9, 140.0 (Ar-C), 155.3, 155.4, 173.7, 173.9 (Carbonyl-CO)

**MS (pos. ESI):** *m/z* = 479 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 401 (25), 357 (35), 312 (5)

**HR-MS (pos. ESI):** 479.231 (berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>: 479.2311)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3343 (bw), 3188 (bw), 2955 (m), 2920 (s), 2850 (m), 2359 (w), 1659 (s), 1520 (w), 1488 (w), 1455 (w), 1365 (w), 1249 (w), 1167 (w), 1047 (w), 744 (w), 719 (w) cm<sup>-1</sup>

***N*-Boc-CBS-NH-*P/M-D*-Ctb-NH<sub>2</sub> [WOW 129.2]**

Durch eine Lösung des geschützten Aminosäureamids **121** (557 mg, 1.22 mmol) in Chloroform/Methanol = 2/1 (75 mL) wurde bei 0 °C für 1 h ein Chlorwasserstoff-Gasstrom geleitet. Zur Entfernung noch gelösten Chlorwasserstoffs wurde anschließend bei RT für 15 min ein Argon-Strom durch die Reaktionsmischung geleitet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der zurückbleibende farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Die entschützte Aminosäure wurde anschließend zusammen mit der *N*-Boc-Guanidiniocarbonylpyrrolcarbonsäure **20** (360 mg, 1.22 mmol), PyBOP (632 mg, 1.22 mmol) und *N*-Methylmorpholin (1.25 mL, 11.37 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (25 mL) gelöst und in einer Argon-Atmosphäre bei RT für 2 d gerührt. Die gelbliche Reaktionslösung wurde dann mit ges. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) versetzt und mit Chloroform (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL), einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL), Wasser (200 mL) und einer ges. Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Aceton = 5/1 + 1 mL Triethylamin pro 100 mL, R<sub>f</sub> = 0.24) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde in wenig trockenem Diethylether aufgenommen, mit Ultraschall behandelt, der ausfallende farblose Feststoff abgetrennt und schließlich aus Dichlormethan umkristallisiert. Man erhielt Verbindung **119** als farbloses kristallines Pulver (379 mg, 0.60 mmol, 49 %).

**Smp.:** 231 °C (Braunfärbung)

Da es sich bei der untersuchten Probe um ein Gemisch aus zwei Diastereomeren handelt, werden in den NMR-Spektren zwei Signalsätze gleicher Intensität beobachtet:



- <sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 55 °C):  $\delta$  = 1.45 (s, 9H, *tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 2.72-3.01 (m, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 3.48-3.69 (m, 3H, Benzyl-CHH), 4.45-4.66 (m, 1H, Amido-CH), 4.82-4.92 (m, 3H, Benzyl-CHH), 6.80-7.43 (m, 13H, Ar-CH, Pyrrol-CH), 7.53 (bs, 1H, NH), 8.42-8.50 (m, 1H, NH), 8.56 (bs, 1H, NH), 9.32 (bs, 1H, NH), 10.85 (bs, 1H, NH), 11.50 (bs, 1H, NH)
- <sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 55 °C):  $\delta$  = 27.9 (*tert*-Butylester-CH<sub>3</sub>), 31.1, 35.8, 35.9, 36.1, 36.2, 36.4, 36.5, 36.6 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 53.5, 54.5 (Amido-CH), 112.9, 119.0, 119.1, 122.3, 126.6, 126.7, 126.8, 127.4, 127.7, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.5, 130.6, 130.8, 136.5, 136.9, 137.8, 139.3, 139.5, 139.6, 139.7, 139.8, 139.9, 140.0 (Pyrrol-C, Ar-C), 158.6, 158.7, 159.4, 159.5, 159.6, 173.4, 173.5 (Guanidinium-CN, Carbonyl-CO)
- MS (pos. ESI):**  $m/z$  = 673 [M+K]<sup>+</sup> (30), 657 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 567 (50), 537 (100), 321 (35), 312 (30), 280 (15), 258 (15)
- HR-MS (pos. ESI):** 657.280 (berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup>: 657.2802)
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3375 (bm), 2977 (bw), 1727 (w), 1673 (m), 1625 (s), 1547 (s), 1474 (m), 1446 (m), 1393 (w), 1368 (w), 1292 (s), 1241 (s), 1146 (s), 1094 (w), 839 (w), 781 (w), 753 (w), 721 (m), 611 (m) cm<sup>-1</sup>

## 7.6 Daten zu den Bindungsstudien

**Tab. 6-9:** Messwerte der  $^1\text{H}$ -NMR-Bindungsstudien (300 MHz) für die Dimerisierung der lipophilen Amido-pyridinpyrrolcarbonsäure **76** in Chloroform und Chloroform-Dimethylsulfoxid-Gemischen.

Reines $\text{CDCl}_3$			1 % $\text{DMSO-}d_6$ in $\text{CDCl}_3$		
c [mM]	$\delta$ (Amid-NH) [ppm]	$\delta$ (Pyrrol-NH) [ppm]	c [mM]	$\delta$ (Amid-NH) [ppm]	$\delta$ (Pyrrol-NH) [ppm]
100	12.366	12.111	200	12.239	11.922
80	12.363	12.109	150	12.203	11.872
60	12.357	12.101	100	12.175	11.830
50	12.355	12.096	75	12.141	11.777
25	12.330	12.068	60	12.104	11.732
20	12.322	12.056	50	12.083	11.688
10	12.278	12.017	40	12.052	11.660
8	12.255	11.997	30	11.971	11.551
6	12.222	11.970	20	11.834	11.367
4	12.159	11.952	10	11.694	11.206
2	12.052	-	8	11.624	11.143
1	12.032	-	6	11.491	10.855
0.5	11.952	-	4	11.353	10.661
			2	11.196	10.473
			1	11.098	10.319

2.5 % $\text{DMSO-}d_6$ in $\text{CDCl}_3$			5 % $\text{DMSO-}d_6$ in $\text{CDCl}_3$		
c [mM]	$\delta$ (Amid-NH) [ppm]	$\delta$ (Pyrrol-NH) [ppm]	c [mM]	$\delta$ (Amid-NH) [ppm]	$\delta$ (Pyrrol-NH) [ppm]
487.5	12.134	11.795	390	11.845	11.421
400	12.114	11.758	292	11.769	11.312
200	11.993	11.577	200	11.750	11.260
100	11.875	11.409	150	11.650	11.130
80	11.870	11.400	100	11.590	11.030
60	11.850	11.350	75	11.480	10.900
40	11.740	11.210	50	11.320	10.680
30	11.630	11.060	25	11.144	10.468
20	11.450	10.830	20	11.100	10.390
10	11.330	10.630	10	10.970	10.220
5	11.140	10.420	5	10.910	10.150
2	10.980	10.190	1	10.835	10.053
1	10.930	10.120	0.5	10.825	10.033

**Tab. 10-12:** Messwerte der  $^1\text{H}$ -NMR-Bindungsstudien (300 MHz) für die Dimerisierung des hydrophilen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylats **80** in Wasser-Dimethylsulfoxid-Gemischen.

**10 % DMSO- $d_6$  in Wasser**

c [mM]	$\delta$ (Guanidinium- $\text{NH}^c$ ) [ppm]	$\delta$ (Guanidinium- $\text{NH}^d$ ) [ppm]
23	9.302	7.487
18	9.262	7.513
13	9.189	7.540
10.5	9.142	7.559
8	9.097	7.601
6	8.979	7.648
4	8.806	7.697
3	8.733	7.736
2	8.627	7.808
1	8.470	7.921

**5 % DMSO- $d_6$  in Wasser**

c [mM]	$\delta$ (Guanidinium- $\text{NH}^c$ ) [ppm]	$\delta$ (Guanidinium- $\text{NH}^d$ ) [ppm]
23	9.275	7.481
18	9.235	7.500
15.5	9.197	7.510
13	9.175	7.542
10.5	9.135	7.570
8	9.080	7.600
6	8.970	7.628
4	8.871	7.733
3	8.761	7.772
2	8.587	7.831
1	8.425	7.947

**2.5 % DMSO- $d_6$  in Wasser**

c [mM]	$\delta$ (Guanidinium- $\text{NH}^c$ ) [ppm]	$\delta$ (Guanidinium- $\text{NH}^d$ ) [ppm]
22	9.245	7.478
17	9.196	7.503
12	9.121	7.536
7	8.991	7.603
5	8.906	7.656
3	8.748	7.726
2	8.585	7.786
1	8.423	7.910

## 8 Anhang

### 8.1 Literaturverzeichnis

- [1] H.-D. Jakube, *Peptide*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [2] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [3] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry; Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [4] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [5] S. J. Danishefsky, J. R. Allen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 882-912.
- [6] D. L. Dong, R. Liu, R. Sherlock, M. H. Wigler, H. P. Nestler, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 133-141.
- [7] J. E. Gestwick, L. E. Strong, L. L. Kiessling, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 583-592.
- [8] H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 890-892.
- [9] T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 383-395.
- [10] H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, Springer Verlag, New York, **1996**.
- [11] R. Breslow, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 705-718.
- [12] C. M. Dobson, A. Sali, M. Karplus, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 908-935.
- [13] M. Groß, *Spektrum d. Wissenschaft* **1997**, 16-18.
- [14] H.-J. Böhm, G. Klebe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2750-2778.
- [15] C. E. Bugg, W. M. Carson, J. A. Montgomery, *Spektrum d. Wissenschaft* **1994**, 30-37.
- [16] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456-2467.
- [17] D. E. Koshland Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468-2472.
- [18] T. Palmer, *Understanding Enzymes*, Prentice Hall, London, **1995**.
- [19] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- [20] J. Israelachvili, *Intermolecular & Surface Forces*, Academic Press, London, **1992**.
- [21] A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 778-792.
- [22] R. Breslow, *Science* **1982**, *218*, 532-537.
- [23] A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 573-576.
- [24] Y. Murakami, J.-I. Kikuchi, Y. Hisaeda, O. Hayashida, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 721-758.
- [25] D. H. Williams, M. S. Westwell, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 57-64.
- [26] A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3160-3179.
- [27] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**.
- [28] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1992**.
- [29] F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1990**.
- [30] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242-1286.
- [31] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312-1319.
- [32] B. König, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1919-1921.
- [33] N. Voyer, in *Top. Curr. Chem.*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [34] B. A. Yankner, *Neuron* **1996**, *16*, 921-932.
- [35] P. T. Lansbury Jr., *Acc. Chem. Res.* **1996**, 317-321.
- [36] D. J. Selkoe, *Science* **1997**, *275*, 630-631.
- [37] L. Gopinath, *Chem. Brit.* **1998**, 38-40.
- [38] B. Austen, M. Manca, *Chem. Brit.* **2000**, 28-31.
- [39] R. Baumeister, S. Eimer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3148-3152.

- [40] F. Edenhofer, S. Weiss, E.-L. Winnacker, M. Famulok, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1748-1769.
- [41] J. P. Waltho, D. H. Williams, in *Host-Guest Molecular Interactions: from Chemistry to Biology*, Wiley, Chichester, **1991**, 73-91.
- [42] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286.
- [43] D. H. Williams, M. S. Searle, J. P. Mackey, U. Gerhard, R. A. Mapelstone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 1172-1178.
- [44] M. Kurz, W. Guba, B. P. Andreini, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5874-5880.
- [45] P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonatello, M. Verzini, B. P. Andreini, J. E. Coutant, L. Zerilli, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6268-6272.
- [46] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Prahald, Z. Wu, *Chem. & Biol.* **1996**, *3*, 21-28.
- [47] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Wissinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230-2287.
- [48] D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469-477.
- [49] M. Woodford, A. P. Johnson, D. Morrison, D. C. E. Speller, *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, *8*, 585-615.
- [50] K. Hiramatsu, H. Hanaki, T. Ino, K. Yabuta, T. Oguri, F. C. Tenover, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *40*, 135-136.
- [51] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872-2878.
- [52] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868-2872.
- [53] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872-2878.
- [54] K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879-2881.
- [55] K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881-2883.
- [56] P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 502-532.
- [57] F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609-1646.
- [58] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [59] A. Galán, J. deMendoza, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 175-222.
- [60] C. Schmuck, *Chem. Commun.* **1999**, 843-844.
- [61] C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 709-718.
- [62] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, C. W. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [63] T. Sato, K. Uno, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 579-581.
- [64] T. Sato, K. Uno, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 895-900.
- [65] A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725-5759.
- [66] T. Sato, T. Akima, K. Uno, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 891-895.
- [67] C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2397-2403.
- [68] Für das Überlassen von Zeichnungen in Kapitel 3 danke ich C. Schmuck.
- [69] G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1574-1575.
- [70] B. Dietrich, T. M. Fyles, J. M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 934-936.
- [71] R. D. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365-366.
- [72] K. Ariga, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 417-419.
- [73] P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 509-511.

- [74] H. Stephan, K. Gloe, P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, *Supramol. Chem.* **1995**, *5*, 273-280.
- [75] P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2449-2452.
- [76] J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3903-3906.
- [77] M. Berger, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2840-2842.
- [78] R. C. Jagessar, M. Shang, W. R. Scheldt, D. H. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11684-11692.
- [79] K. Niikura, A. Metzger, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8533-8534.
- [80] P. Buhlmann, S. Nishizawa, K. P. Xiao, Y. Umewaza, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1647-1654.
- [81] M. Berger, F. P. Schmidtchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8947-8948.
- [82] Y. Kato, M. M. Conn, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3279-3284.
- [83] E. Fan, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10042-10055.
- [84] Y.-J. Zheng, R. L. Ornstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11237-11243.
- [85] B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2763-2787.
- [86] J. W. Harbuck, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3618-3621.
- [87] R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, C. Willard, in *Org. Synth. Coll., Vol. IV*, **1963**, 831-833.
- [88] P. Barker, P. Gendler, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4849-4853.
- [89] J. B. Bicking, C. M. Robb, S. F. Kwong, E. J. Cragoe, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 598-602.
- [90] J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**.
- [91] L. Geiger, C. Schmuck, *unveröffentlichte Ergebnisse*, **2001**.
- [92] C. Schmuck, J. Lex, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1779-1781.
- [93] K. A. Connors, *Binding Constants*, Wiley, New York, **1987**.
- [94] C. S. Wilcox, *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*, VCH, Weinheim, **1990**.
- [95] B. T. Storey, W. W. Sullivan, C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3118-3120.
- [96] J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 287-296.
- [97] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.
- [98] J. S. Nowick, E. M. Smith, M. Pairish, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 401-415.
- [99] J. P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2169-2187.
- [100] J. S. Nowick, D. M. Chung, K. Maitra, S. Maitra, K. D. Stigers, Y. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7654-7661.
- [101] E. Junquera, J. S. Nowick, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2527-2531.
- [102] N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3408-3428.
- [103] A. Klug, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 579-596.
- [104] C. A. Schalley, J. Rebek Jr., in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Eds.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [105] J. Rebek Jr., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278-286.
- [106] M. M. Conn, J. Rebek Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647-1668.
- [107] C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383-2420.
- [108] S. C. Zimmermann, P. S. Corbin, *Struct. Bond.* **2000**, 63-94.
- [109] J. L. Sessler, R. Wang, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1818-1821.
- [110] J. H. K. K. Hirschberg, L. Brunsveld, A. Ramzi, J. A. J. M. Vekemans, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Nature* **2000**, *407*, 167-170.
- [111] S. H. M. Soentjens, R. P. Sijbesma, M. H. P. v. Genderen, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7487-7493.

- [112] F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 79-82.
- [113] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsvold, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, *278*, 1601-1604.
- [114] B. Cabezón, J. Cao, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 152-155.
- [115] P. R. Ashton, I. W. Parson, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, R. Wolf, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2016-2019.
- [116] N. Yamaguchi, D. S. Nagvekar, H. W. Gibson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2518-2520.
- [117] N. Yamaguchi, H. W. Gibson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 195-199.
- [118] M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417-426.
- [119] P. J. Stang, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 19-27.
- [120] B. Linton, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1669-1681.
- [121] P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502-518.
- [122] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1080-1096.
- [123] T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 29-32.
- [124] D. S. Kemp, B. R. Bowen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5077-5080.
- [125] D. S. Kemp, B. R. Bowen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5081-5082.
- [126] D. S. Kemp, B. R. Bowen, C. C. Muendel, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4650-4657.
- [127] L. Belvisi, C. Gennari, A. Madder, A. Mielgo, D. Potenza, C. Scolastico, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 695-699.
- [128] D. Seebach, S. Abele, K. Gademann, B. Jaun, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1700-1702.
- [129] D. H. Apella, J. J. Barchi Jr., S. R. Durell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2309-2310.
- [130] F. Blanco, M. Ramirez-Alvarado, L. Serrano, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, *8*, 107-111.
- [131] U. Koert, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1922-1923.
- [132] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
- [133] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2810-2819.
- [134] C. Schmuck, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2432-2437.
- [135] A. Wittinghofer, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4360-4383.
- [136] W. K. Cavenee, R. L. White, *Spektrum d. Wissenschaft* **1995**, 36-45.
- [137] K. Hinterding, D. Alonso-Díaz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716-780.
- [138] G. Krause, in *Biochemie der Regulation und Signaltransduktion*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 328-341.
- [139] A. Galan, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados, J. d. Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511-1512.
- [140] J. L. Sessler, A. Andrievsky, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 159-167.
- [141] A. P. Davis, L. J. Lawless, *Chem. Commun.* **1999**, 9-10.
- [142] J. Dowden, P. D. Edwards, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1095-1098.
- [143] A. Casnati, M. Fabbi, N. Pelizzi, A. Pocchini, F. Sansone, R. Ungaro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2699-2700.
- [144] Y. Cheng, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1813-1814.
- [145] Y. Shao, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6086-6087.
- [146] C. P. Waymark, J. D. Kilburn, I. Gillies, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3051-3054.
- [147] S. S. Flack, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3409-3412.
- [148] R. Liu, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2573-2576.
- [149] W. C. Still, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155-163.
- [150] T. W. Bell, A. B. Khasanov, M. G. B. Drew, A. Filikov, T. L. James, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2705-2709.

- [151] A. Hossain, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11208-11209.
- [152] R. Breslow, Z. Yang, R. Ching, G. Trojandt, F. Odobel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3536-3537.
- [153] M. W. Peczu, A. D. Hamilton, J. Sanchez-Qesada, J. deMendoza, T. Haak, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9327-9328.
- [154] M. Maletic, H. Wennemers, D. Q. McDonald, R. Breslow, W. C. Still, *Angew. Chem.* **1996**, 1594-1596.
- [155] S. R. LaBrenz, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1655-1656.
- [156] J. S. Albert, M. S. Goodman, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 1143-1144.
- [157] H. Wennemers, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6413-6416.
- [158] M. Davies, M. Bonnat, F. Gullier, J. D. Kilburn, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8696-8703.
- [159] M. W. Peczu, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2479-2494.
- [160] M. Peczu, B. Orner, A. D. Hamilton, *Chem. Brit.* **2000**, 43-45.
- [161] R. K. Jain, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1721-1723.
- [162] T. Fessmann, J. D. Kilburn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2170-2174.
- [163] T. Braxmeier, M. Demarcus, T. Fessmann, S. McAteer, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1889-1898.
- [164] M. Bonnat, M. Bradley, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5409-5412.
- [165] E. Botana, S. Ongeri, R. Arienzo, M. Demarcus, J. G. Frey, U. Piarulli, D. Potenza, C. Gennari, J. D. Kilburn, *Chem. Commun.* **2001**, 1358-1359.
- [166] C. Gennari, H. P. Nestler, B. Salom, W. C. Still, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1894-1896.
- [167] E. Botana, S. Ongeri, R. Arienzo, M. Demarcus, J. G. Frey, U. Piarulli, D. Potenza, J. D. Kilburn, C. Gennari, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4625-4634.
- [168] K. B. Jensen, T. M. Braxmeier, M. Demarcus, J. G. Frey, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1300-1309.
- [169] R. Xu, G. Greiveldinger, L. E. Marenus, A. Cooper, J. A. Ellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4898-4899.
- [170] V. L. Healy, I. A. D. Lessard, D. I. Roper, J. R. Knox, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 109-119.
- [171] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Prahald, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21-28.
- [172] T. S. Snowden, A. P. Bisson, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6324-6325.
- [173] T. H. Schrader, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 517-520.
- [174] D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163-167.
- [175] C. Schmuck, *Vorarbeiten* **2001**.
- [176] A. Merz, R. Schropp, E. Dötterl, *Synthesis* **1995**, 795-800.
- [177] E. Baciocchi, E. Muraglia, G. Sleiter, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2486-2490.
- [178] D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Schon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.
- [179] G. Büchi, J. Leung, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4813-4818.
- [180] J. M. Scholtz, P. A. Bartlett, *Synthesis* **1989**, 542-544.
- [181] J. B. Paine III, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5598-5604.
- [182] D. H. Cho, J. H. Lee, B. H. Kim, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8048-8050.
- [183] M. Scarsella, G. Sleiter, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 757-762.
- [184] J. B. Paine III, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2787-2795.
- [185] U. Eisner, A. Lichtarowicz, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1957**, 733-739.
- [186] S. Siedel, *Liebigs Ann. Chem.* **1943**, *554*, 144-159.
- [187] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5 ed., John Wiley & Sons, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **2001**.
- [188] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1994**.



- [189] B. A. Gregg, M. A. Fox, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3024-3029.
- [190] C. Schmuck, J. Lex, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1519-1523.
- [191] B. W. Bangerter, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3910-3921.
- [192] C. Schmuck, M. Heil, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1253-1256.
- [193] D. A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4044-4049.
- [194] W. B. Person, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 167-170.
- [195] G. Weber, in *Molecular Biophysics* (Ed.: M. Weissbluth), Academic Press, New York, **1965**.
- [196] M. Schwegmann, C. Schmuck, *unveröffentlichte Ergebnisse*, **2001**.
- [197] W. Brügel, *Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 159-164.
- [198] S. Goswami, K. Ghosh, S. Dasgupta, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12223-12232.
- [199] B. König, O. Moller, P. Bubenitschek, P. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4291-4293.
- [200] F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S. K. Chang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7393-7394.
- [201] M. C. Etter, D. A. Adsmond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 589-590.
- [202] F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761-6769.
- [203] C. Schmuck, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3063-3067.
- [204] R. F. W. Jackson, N. Wishart, A. Wood, K. James, M. J. Wythes, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3397-3404.
- [205] M. J. Dunn, R. F. W. Jackson, J. Pietruszka, D. Turner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2210-2215.
- [206] R. F. W. Jackson, R. J. Moore, C. S. Dexter, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7875-7884.
- [207] C. S. Dexter, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7579-7585.
- [208] R. N. Renaud, R. B. Layton, R. R. Fraser, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3380-3385.
- [209] T. W. Campbell, R. Ginsig, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1489-1499.
- [210] J. Platzek, G. Snatzke, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4947-4968.
- [211] J. Thiem, in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Vol. VI/1a*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1980**, 853-927.
- [212] R. D. Larsen, R. A. Reamer, E. G. Corley, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034-6038.
- [213] G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6231-6242.
- [214] T. Yamato, N. Sakaue, *J. Chem. Res. (Miniprint)* **1997**, 2614-2646.
- [215] J. Tellenbröcker, D. Kuck, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1000-1004.
- [216] A. Gringauz, *Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [217] M. E. Jung, S. J. Miller, *J. Amer. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1984-1992.
- [218] J. Inoue, Y.-S. Cui, L. Rodriguez, Z. Chen, P. F. Kador, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1999**, *34*, 399-404.
- [219] W. J. Thompson, S. Anderson, S. F. Britcher, T. A. Lyle, J. E. Thies, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 789-808.
- [220] H. Weiler-Feilchenfeld, A. Solomonovici, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 869-871.
- [221] E. L. Engelhardt, H. C. Zell, W. S. Saari, M. E. Christy, C. D. Colton, C. A. Stone, J. M. Stavorski, H. C. Wenger, C. T. Ludden, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 829-835.
- [222] D. C. Remy, K. E. Rittle, C. A. Hunt, P. S. Anderson, B. H. Arison, E. L. Engelhardt, R. Hirschmann, B. V. Clineschmidt, V. J. Lotti, P. R. Bunting, R. J. Ballentine, N. L. Papp, L. Flataker, J. J. Witoslawski, C. A. Stone, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1013-1019.
- [223] V. Seidlová, M. Protiva, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **1967**, *32*, 1747-1758.
- [224] Z. Mikotic-Mihun, J. Dogan, M. Litvic, I. Cepanec, G. M. Karminski-Zamola, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2191-2202.

- [225] R. N. Renaud, J. W. Bovenkamp, R. R. Fraser, R. Capoor, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2642-2648.
- [226] R. R. Fraser, R. N. Renaud, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 746754.
- [227] C. Manning, M. R. McClory, J. J. McCullough, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 919-930.
- [228] T. Yamato, C. Hideshima, G. K. Prakash, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3955-3957.
- [229] J. J. Looker, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3599-3601.
- [230] H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 886.
- [231] N. L. Wendler, D. Taub, R. D. Hoffsommer, U. S. Patent 2,247,272, **1966**.
- [232] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.
- [233] L. A. Flippin, D. W. Gallagher, K. Jalali-Araghi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1430-1432.
- [234] E. Yashima, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3289-3296.
- [235] Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1072-1074.
- [236] S. Ahuja, *Chiral Separations - Applications and Technology*, American Chemical Society, Washington D. C., **1997**.
- [237] S. G. Allenmark, *Chromatographic Enantioseparation*, Ellis Horwood, Chichester, **1988**.
- [238] A. Collet, J. Gabard, J. Jacques, M. Cesario, J. Guilhelm, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1630-1638.
- [239] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584-4606.
- [240] M. Schwegmann, *Diplomarbeit*, **2001**.
- [241] E. Galeazzi, A. Guzman, J. L. Nava, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1090-1092.
- [242] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [243] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [244] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, VCH, Weinheim, **1992**.
- [245] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**.
- [246] M. Hesse, H. Meier, B. Zeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**.
- [247] Günzler-Böck, *IR-Spektroskopie*, VCH, Weinheim, **1990**.
- [248] F. W. McLafferty, F. Turecek, *Interpretation von Massenspektren*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**.

## 8.2 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström	$K_{\text{dim}}$	Dimerisierungskonstante
Abb.	Abbildung	$K_{\text{diss}}$	Dissoziationskonstante
abs.	absolut/absolutiert	L	Liter
AIBN	Azobisisobutyronitril	M	Molar oder Molekül
Alox	Aluminiumoxid	Me	Methyl
aq.	wässrig	MHz	Megahertz
ATR	Attenuated Total Reflectance	min	Minute(n)
Bn	Benzyl	$\mu\text{L}$	Mikroliter
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	mm	Millimeter
bzw.	Beziehungsweise	mM	Millimolar
c	Konzentration	mmol	Millimol
°C	Grad Celsius	MS	Massenspektroskopie
ca.	circa	m/z	Masse pro Ladung
CBS	Carboxylat-Bindungsstelle	N	normal oder neutral
CD	Circulardichroismus	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
cm	Zentimeter	neg.	negativ
d	Tag(e)	$\text{NEt}_3$	Triethylamin
$\delta$	chemische Verschiebung	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
d. h.	das heißt	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DC	Dünnschichtchromatographie	o	ortho
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	OAc	Acetat
DCM	Dichlormethan	p	para
DIEA	Diisopropylethylamin	pos.	positiv
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	ppm	parts per million
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PyBOP	1-Benzotriazolyl- oxy- tripyrrolidinophosphonium- hexafluorophosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid	R	allgemeiner Rest
EA	Elementaranalyse	$R_f$	Retentionsfaktor
EE	Essigsäureethylester	RP	Reverse-Phase-Silicagel
EI	Elektronenstoßionisation	RT	Raumtemperatur
ESI	Elektrosprayionisation	Si/SiO <sub>2</sub>	Silicagel
Et	Ethyl	Smp.	Schmelzpunkt
g	Gramm	<i>tert</i> -Bu/ <i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektroskopie	Tab.	Tabelle
ges.	gesättigt	TEG	Triethylenglykol
h	Stunde(n)	Tf	Trifluoracetat
Hex	Hexyl	TFA	Trifluoressigsäure
HOAc	Essigsäure/Eisessig	THF	Tetrahydrofuran
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschro- matographie	Tol	Tolyl
HR-MS	hochauflösende Massenspektroskopie	u. a.	und andere/unter anderem
Hz	Hertz	w. o.	wie oben
IR	Infrarotspektroskopie	X-Ray	Röntgenstrukturanalyse
<i>iso</i> -Pr/ <i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl	z. B.	zum Beispiel
$K_{\text{ass}}/K$	Assoziationskonstante	z. T.	zum Teil

### 8.3 Kurzzusammenfassung und Abstract

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, einen mit Hilfe computergestützter Methoden *de novo* entworfenen chemischen Rezeptor zu synthetisieren, der zur „molekularen Erkennung“ des biologisch relevanten Dipeptids *D*-Alanin-*D*-Alanin auch unter physiologischen Bedingungen in der Lage sein soll. Wesentliche Bausteine des Rezeptormoleküls sind zum einen eine kationische Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsstelle zur Komplexierung der C-terminalen anionischen Alanincarboxylat-Funktion, die über eine mehrstufige Synthese, ausgehend von Pyrrol, zugänglich war. Zum anderen wurde im vorliegenden Entwurf eine unnatürliche Aminosäure als geeignete konkave hydrophobe Bindungsstelle für die unpolare Methyl-Seitenkette eines Substrat-Alanins identifiziert. Für diese noch nicht beschriebene neuartige Aminosäure wird hier als Name „Cyclotribenzylalanin“ (abgekürzt: Ctb) vorgeschlagen. Den Schlüsselschritt bei der Herstellung des Cyclotribenzylalanins bildete eine *Negishi*-Kupplung unter Verwendung eines neuartigen Bausteins, des Iodcyclotribenzylens, für das im Rahmen dieser Arbeit erstmals ein achstufiger synthetischer Zugang entwickelt werden konnte. Neben dem Iodcyclotribenzyl wurden vier weitere Vertreter der Verbindungsklasse monosubstituierter Cyclotribenzylene hergestellt und charakterisiert. Nach Verknüpfung der beiden beschriebenen Bauelemente konnte schließlich der Peptidrezeptor hergestellt und umfassend physikalisch-organisch charakterisiert werden.

In einem zweiten Projekt erfolgte eine systematische Untersuchung der Bedeutung der elektrostatischen Wechselwirkung für die Komplexierung von anionischen Carboxylaten durch kationische Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotive in wässriger Lösung. Zu diesem Zweck wurde in Form einer Amidopyridinpyrrolcarbonsäure ein isostrukturelles neutrales Analogon zu dem bereits bekannten zwitterionischen Guanidiniumcarbonylpyrrolcarboxylat-Dimer entwickelt. Zusätzlich wurde die schwerlösliche zwitterionische Verbindung selbst durch Einführung hydrophiler Gruppen in eine wasserlösliche Form überführt. MS-Experimente, Röntgenstrukturuntersuchungen und NMR-Titrationsexperimente in verschiedenen Lösungsmitteln ermöglichten eine umfassende Untersuchung der Bindungseigenschaften beider Systeme. Während die zwitterionische Verbindung sogar noch in praktisch reinem Wasser stabile Assoziate ausbildet, konnte für das neutrale Analogon bereits in Dimethylsulfoxid keine Dimerisierung mehr festgestellt werden. Durch den Vergleich der Bindungseigenschaften beider Systeme konnte schlüssig der entscheidende Einfluss elektrostatischer Wechselwirkungen auf die Komplexstabilität supramolekularer Aggregate in polarer wässriger Umgebung nachgewiesen und quantifiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeiten ist dabei die Herstellung eines der ersten organischen Systeme überhaupt gelungen, das auch noch in reinem Wasser allein auf Basis schwacher Wechselwirkungen zur Ausbildung definierter und stabiler supramolekularer Assoziate befähigt ist.

**Abstract:**

The development, synthesis, and physical-organic investigation of a computer modelled, *de novo* designed receptor molecule for the biologically important dipeptide *D*-alanine-*D*-alanine is described. Appropriate substrate-complementary binding motifs are combined in one host molecule to ensure efficient complexation of the substrate in polar solutions, e. g. water. One essential building block of the receptor molecule is a cationic guanidiniocarbonyl pyrrole moiety for the complexation of the *C*-terminal anionic alanine carboxylate which could be synthesized *via* a multi-step approach starting with pyrrole. A hydrophobic binding pocket for the apolar methyl side chain of the substrate alanine was introduced in form of a novel non-natural amino acid. It is proposed to call this new structure “cyclotribenzylene alanine” (acronym: Ctb). This amino acid could be successfully synthesized using a *Negishi* coupling reaction of a novel aromatic building block, iodocyclotribenzylene, and an amino acid moiety. A new eight-step synthesis was developed to prepare for the first time this iodocyclotribenzylene and, additionally, four other monosubstituted cyclotribenzylene derivatives. Coupling of both described building blocks lead to the desired peptide receptor. The physical-organic properties of all compounds were completely investigated.

In a second project the importance of electrostatic interactions for the complexation of anionic carboxylates by cationic guanidiniocarbonyl pyrrole binding motifs in aqueous solutions was systematically investigated. For this purpose a neutral isostructural analogue of the already known guanidiniumcarbonyl pyrrole carboxylate dimer was developed. In addition, the insoluble zwitterionic compound itself was transformed into a water-soluble derivative by introduction of hydrophilic substituents. The self-association properties of both systems were fully examined using MS experiments, solid state X-ray investigations, and NMR titration experiments in various solvents. It was shown that the zwitterionic compound still forms stable dimers even in almost pure water. However, its neutral analogue was by far not as efficient but did not show any association in dimethyl sulfoxide. Altogether, these studies prove and quantify the decisive impact of electrostatic interactions on the stability of supramolecular aggregates in aqueous solutions. In the course of the work one of the first organic systems was prepared which forms defined and stable supramolecular associates even in pure water only using weak interactions.

## 8.4 Lebenslauf und Erklärung

### PERSÖNLICHER HINTERGRUND

---

Dipl.-Chem. Wolfgang Wienand  
 Schneppruthe 85  
 D-51469 Bergisch Gladbach

*Geburtsdatum /-ort:* 22. Februar 1972 in Köln

*Familienstand:* ledig

### AUSBILDUNG

---

1982 bis 1991	Besuch des Städtischen Hölderlin-Gymnasiums in Köln-Mülheim, Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife
1991 bis 1992	Ableisten des Grundwehrdienstes als Angehöriger der Sportfördergruppe der Bundeswehr in Köln-Wahn
10/1992	Beginn mit dem Studium der Chemie an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
1993 bis 1999	Studienstipendium der <i>Studienstiftung des deutschen Volkes</i>
12/1994	Ablegen der Vordiplomprüfungen
Sommer 1996 und Sommer 1997	Urlaubssemester zur Vorbereitung auf die Olympischen Spiele 1996 in Atlanta bzw. die Fecht-Weltmeisterschaften 1997 in Kapstadt
3/1998	Ablegen der mündlichen Hauptdiplomprüfungen
4/1998 bis 1/1999	Anfertigung der Diplomarbeit am Lehrstuhl von Prof. Dr. Fritz Vögtle an der Universität Bonn; Thema: A <i>Synthese neuer Rotaxane mit Phenolesterachsen</i> B <i>Auf dem Weg zu einer molekularen Acht</i>
4/1999 bis 7/2002	Anfertigung der Dissertation in der Gruppe von Prof. Dr. Carsten Schmuck am Lehrstuhl von Prof. Dr. Albrecht Berkessel an der Universität Köln; Thema: <i>Ein künstlicher Rezeptor für das Dipeptid D-Alanin-D-Alanin: Konzeption, Synthese und physikalisch-organische Charakterisierung</i>
1999 bis 2001	Kekulé-Stipendium des <i>Fonds der Chemischen Industrie Deutschland</i>
1999 bis 2002	Promotionsstipendium der <i>Studienstiftung des deutschen Volkes</i>

## VERÖFFENTLICHUNGEN

---

“The First Efficient Synthesis and Optical Resolution of Monosubstituted Cyclotribenzylenes”

C. Schmuck, W. Wienand, *Synthesis* **2002**, 655-663.

„Self-Complementary Quadruple Hydrogen-Bonding Motifs as a Functional Principle: From Dimeric Supramolecules to Supramolecular Polymers”

C. Schmuck, W. Wienand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4363-4369.

„A Self-Threaded Molecular 8”

C. Reuter, W. Wienand, C. Schmuck, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1728-1733.

„High-Yield Synthesis of Ester, Carbonate, and Acetal Rotaxanes by Anion Template Assistance and their Hydrolytic Dethreading”

C. Reuter, W. Wienand, G. M. Hübner, C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2692-2697.

## BERUFSERFAHRUNGEN

---

1996	Achtwöchiges fachbezogenes Industriepraktikum in der Zentralen Forschung der Bayer AG
1999 bis 2002	Betreuung von Vorlesungen in Organischer Chemie (Grund- und Hauptstudium) sowie Abhalten der zugehörigen Übungen

## INTERESSEN

---

Fechten (Herrenflorett), Teilnahme an den Olympischen Spielen 1996 in Atlanta und den Olympischen Spielen 2000 in Sydney

Köln, den

## ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten, Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie abgesehen von den unten angegebenen Teilpublikationen noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Carsten Schmuck und Prof. Dr. Albrecht Berkessel betreut worden.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sind an folgender Stelle veröffentlicht worden:

“The First Efficient Synthesis and Optical Resolution of Monosubstituted Cyclotribenzylenes”; C. Schmuck, W. Wienand, *Synthesis* **2002**, 655-663.

Köln, den